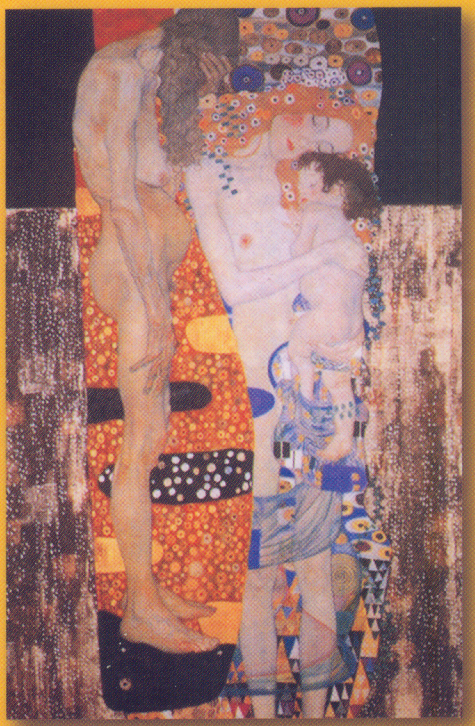
Михаил Боянов

КЛИНИЧНА РЕНТГЕНОВА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ И КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ



Михаил Боянов

КЛИНИЧНА РЕНТГЕНОВА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ И КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

Д-р Михаил Боянов

КЛИНИЧНА РЕНТГЕНОВА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ И КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

Централна медицинска библиотека, Медицински университет – София
2006

КЛИНИЧНА РЕНТГЕНОВА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ
И КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

© Михаил Ангелов Боянов, автор, 2006

Рецензенти: *Проф. д-р Стефан Миланов, д.м.н.*
Проф. д-р Любомир Дянков, д.м.н.

ISBN 10: 954-8627-96-5

ISBN 13: 978-954-8627-96-2

ЗА НУЖДАТА ОТ ТАЗИ КНИГА

Остеопорозата е проблем, който все повече засяга и нашето общество. В рамките на силно ограничено финансиране на здравеопазването профилактиката на социалнозначимите заболявания и техните усложнения придобива първостепенно значение. Опасността от фрактури, най-тежкото усложнение на остеопорозата, може да бъде точно оценена количествено въз основа на костната плътност и календарната възраст. Златният стандарт за измерване на костната плътност, двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA), в следващите няколко години ще бъде недостъпна за повечето пациенти и медицински специалисти. Вместо нея на преден план излизат други, макар и по-неточни, методи за оценка на риска от счупвания, каквито са клиничните рискови фактори, конвенционалните рентгенови изследвания и количественият ултразвук на костите, периферната остеодензитометрия. Количественият ултразвук получи широко разпространение у нас, без засега да е стъпил на здрава методологична основа.

В този смисъл настоящата монография е родена от нуждите на ежедневната практика. Тя представлява един разширен обзор на методите за оценка на риска от остеопороза и счупвания – от клиничните рискови фактори до технологията DXA. Единадесет години работа с рентгенови остеодензитометри и апарати за количествен ултразвук, както и няколко специализации в чужбина, позволиха събирането на определен личен опит, който е изложен частично в текста, там където е уместно. Направен е опит сухият научен материал да се предаде в по-разказна форма, което да улесни четенето, както и приложението на изложените методологични принципи в практиката.

Монографията може да бъде полезна в ежедневната работа на специалистите – интернисти, ендокринолози, ревматолози, гинеколози, рентгенолози, ортопеди, които извършват измервания на костна плътност или количествен ултразвук, или лекуват болни с намалена костна плътност и остеопороза.

Авторът
София, 28.01.2006 г.

Благодарности

Създаването на настоящата монография не би било възможно без помощта на колегите, приятелите и най-близките ми, на които искам сърдечно да благодаря:

- *на д-р **Пламен Попиванов**, който ме въведе в света на клиничната ендокринология и остеопорозата и който рецензираше първите ми научни трудове. Заедно с него започнахме да работим клинична остеоденситометрия и под негово ръководство създадохме Сектора по остеопороза на Клиниката по ендокринология към МБАЛ „Александровска";*
- *на **проф. д-р Михаил Протич и доц. д-р Владимир Христов** – бивш и настоящ Началник Клиника по ендокринология при МБАЛ „Александровска", затова, че ме окуражиха и подпомогнаха да следвам научните си увлечения;*
- *на **проф. д-р Анна-Мария Борисова**, Председател на Българското дружество по ендокринология, затова, че ме подтикна към написването на тази книга;*
- *на медицинската сестра **Даринка Антонова**, с която работихме няколко години на DXA апарата и която безрезервно ми помагаше при събирането на собствен материал;*
- *и най-сетне: на моите родители – **Дона-Мария и Ангел Боянови**, които ме подкрепяха в ежедневието. Съветите и окуражаването, което ми даваше баща ми, сам той професор по детска хирургия, бяха от незаменимо значение за мен.*

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение. Значимост на проблема “Остеопороза” 11
Определение....11
Остеопорозни фрактури....12
Честота на остеопорозата и остеопенията 14
Принос на КМП към фрактурния риск 18
Рискови фактори за ниска КМП и остеопороза 23
Влияние на наследствеността....25
Влияние на менопаузата – естествена или ятрогенна....25
Стил на живот 28
Прием на млечни храни....28
Тютюнопушене 28
Прием на кафе 30
Прием на алкохол 30
Физическа активност....30
Телесното тегло – фактор с голямо влияние върху КМП....31
Подбор на кандидатите за остеоденситометрия със структурирани въпросници....39
Въпросник за прескрининг SCORE....39
Други валидирани въпросници за прескрининг....41
Индексът OSTA....44
Сравнителни проучвания с различни въпросници....46
Нашият пилотен опит с приложението на въпросници 47
Рентгенови образни методи за подбор на кандидатите за остеоденситометрия....53
Индекс на Singh, определен от стандартни рентгенограми на тазобедрени стави в предно-задна проекция 53
Морфометрия на прешленни тела – рентгенографска и рентгеново-абсорбциометрична....56
Вертебрална морфометрия. Количествени и полуколичествени методи....56
Описание на методиката 56
Дискусионни моменти около приложението на морфометричните техники. Предимства и недостатъци....60
Вертебрална морфометрия с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия....62
Описание на методиката МХА 63
Дискусионни моменти при използването на МХА 65
Клинично приложение на МХА 68

Остеодензитометрия на предмишницата – метод за оценка на фрактурния риск и скрининг за остеопороза или остеопения 71
Връзка между костната плътност на предмишницата и остеопорозните фрактури на предилекционните места 71
Корелация между костната плътност на предмишницата и тази на другите предилекционни места 73
Клинично приложение на SXA и pDXA 75
Дистално, ултрадистално и проксимално място на предмишницата – проблемът кортикална/трабекуларна кост 82
Обемна костна плътност на предмишницата. Проблемът за третото измерение при двуразмерната рентгенова абсорбциометрия 93
Изчисляване на обемната костна плътност на прешленните тела въз основа на равнинни проекции, получени с двойноенергийна рентгенова (или фотонна) абсорбциометрия, DXA (DPA) 94
Изчисляване на обемната костна плътност на бедрената шийка 95
Обемна костна плътност на дисталния радиус, измерена с периферна компютърна томография (pQCT) 96
Количествен ултразвук на петна кост и дистален радиус 99
QUS – общи положения 100
QUS и риск от фрактури 100
QUS и КМП 104
Сравнения между различните апарати за количествен ултразвук 108
QUS като скринингова методика за намаляване на кандидатите за DXA 109
Методологични проблеми при приложението на количествения ултразвук 110
Прецизност на QUS 111
Различия между ултразвуковите параметри на двата крайника 113
QUS и качество на костта 114
Клинично приложение на QUS – обобщаващи забележки 115
Специална част – апарати за QUS Hologic Sahara, Lunar Achilles и Sunlight Omnisense 116
Апарат за QUS Omnisense ™ 5000/7000S Ultrasound Bone Sonometer 116
Апарат за QUS Hologic Sahara 121
Апарат за QUS Lunar Achilles 126
Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия, DXA 133
Контрол на качеството. Възпроизводимост на резултатите (precision) 133
Теоретични основи 133

Резултати от контрола на качеството в клиничната практика.....139
Референтни бази данни за КМП.....144
Конструиране на референтни бази данни.....144
Пикова костна маса и производни Т-скорове.....148
Хетерогенност на КМП и промените в нея в различните места на измерване.....150
Недостатъци на Т-скора.....160
Подобрения и перспективи при скенирането на лумбалните прешлени и проксималния фемур.....162
Новости при проксималния фемур.....162
Новости при лумбалните прешлени.....163
DXA на лумбалните прешлени в латерална проекция (lateral spine).....165
Исторически преглед на консенсусните становища за приложение на клиничната остеодензитометрия и количествения ултразвук на костите.....169
Изводи за клиничната практика.....172
Българските разработки в областта на остеодензитометрията и количествения ултразвук на костите.....173
Приложения.....176
Приложение 1. Въпросник за предварителен подбор на пациенти с висок риск от остеопороза.....176
Приложение 2. Сертифицирани от FDA рентгенови абсорбциометри за периферни кости.....178
Приложение 3. Одобрени от FDA апарати за количествен ултразвук.....179
Приложение 4. Алгоритъм за оценка на състоянието на пациента при QUS със Sahara.....180
Приложение 5. Становище на Международното дружество по клинична дензитометрия, юли 2005.....181
Библиография.....191
Речник на специализираните термини.....231
Summary.....235
Zusammenfassung.....236
Resumé.....238

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КК – контрол на качеството
КМП – костна минерална плътност
КМС – костно минерално съдържимо
ОД – остеодензитометрия
ОКП – обемна костна плътност
СЗО – Световна здравна организация
ХЗЛ – хормоналнозаместително лечение

AUC – area under the curve
BMI – body mass index
BUA – broadband ultrasound attenuation
Dist. – distal
DPA – dual-photon absorptiometry
DXA – dual-energy X-ray absorptiometry
IOF – International Osteoporosis Foundation
ISCD – International Society for Clinical Densitometry
IVA – instant vertebral assessment
LSC – least significant change
LVA – lateral vertebral assessment
MID – mid-distal
MRX – morphometric X-ray radiography
MXA – morphometric X-ray absorptiometry
NPV – negative predictive value
OR – odds ratio
pDXA – peripheral dual-energy X-ray absorptiometry
PPV – positive predictive value
pQCT – peripheral quantitative computed tomography
QCT – quantitative computed tomography
QUS – quantitative ultrasound
ROC – receiver operating curves
SD – standard deviation
SOS – speed of sound
SPA – single-photon absorptiometry
SXA – single-energy X-ray absorptiometry
UD – ultradistal
WHO – World Health Organization

ВЪВЕДЕНИЕ
ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА “ОСТЕОПОРОЗА”

Определение

През 1994 г. Световната здравна организация определя **остеопорозата** като *“**прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури**”* [611]. Това определение съдържа 3 компонента от голяма важност: количествен, касаещ костната маса; качествен, касаещ строежа на костта; и клиничен – фокусиран върху остеопорозните фрактури. Количественият компонент е най-достъпен за измерване и интерпретация. Ето защо СЗО и Международната остеопорозна фондация (IOF) предлагат и диагностично определение на остеопорозата съобразно данните от измерването на количествения критерий – костната маса или плътност [326, 611]. Здравите лица имат костна минерална плътност (КМП) или костно минерално съдържание (КМС) в рамките на плюс-минус 1 стандартно отклонение от съответната средна стойност за млада здрава популация. Намалената КМП, остеопенията, се характеризира със стойности между минус 1 и минус 2.5 стандартни отклонения, а остеопорозата – със стойности под -2.5 стандартни отклонения. За тежката изявена остеопороза е типично и наличието на предшестващи фрактури.

През 2001 г. американските National Institutes of Health, NIH, модифицираха определението и дефинираха остеопорозата като: „***Скелетно заболяване, което се характеризира с нарушена костна здравина, предразполагаща индивидите към повишен риск от счупвания; костната здравина включва две основни характеристики: костна плътност и качество на костта***.” [457]. Като че ли засега единственият клиничен показател за компрометираното качество на костта са преживените фрактури. Количествената и компютърна магнитнорезонансна томография с висока разделителна способност, а може би и количественият ултразвук отразяват в различна степен костната микроархитектоника, но докато пър-

вите две методики са в експериментален стадий, то за количествения ултразвук засега няма достатъчно основани на доказателствата данни за такова приложение.

Настоящата работа е посветена изцяло на количествения компонент при оценка на остеопорозата – костната минерална плътност.

Остеопорозни фрактури

Остеопорозните фрактури са инвалидизиращата последица на остеопорозата. **40 % от жените и 13 % от мъжете на средна възраст в Европа се очаква да получат по една или повече фрактури в живота** си [596]. Всяка трета жена и всеки девети мъж след 80-годишна възраст се очаква да са преживели бедрена фрактура [596].

В своя призив за акция от декември 2004 г. IOF съобщава, че от 1998 г. до този момент броят на **остеопорозните бедрени фрактури** в Европейската общност е нараснал с над 25 % до 480 000 годишно [292]. В Европа и САЩ общо около 650 000 пациенти годишно получават такива фрактури и смъртността сред тях нараства с 10-20 %. Една трета от тях остават инвалидизирани, а 19 % имат нужда от непрекъснати грижи. Вероятността от смърт в резултат на остеопорозна бедрена фрактура за живота на една жена е приблизително равна с тази да почине от карцином на млечната жлеза. Вероятността от остеопорозна бедрена фрактура за живота на една жена е по-висока от съвкупната честота на карцинома на млечната жлеза, яйчниците и ендометриума. По света бедрените фрактури ще продължават да нарастват, като от 1.7 млн. през 1990 г. се очакват те да стигнат 6.3 млн. през 2050 г. [306]. В литературата непрекъснато постъпват данни за повишаваща се честота на бедрените фрактури в подбрани популации [619]. В Европейската общност се очаква удвояване на новонастъпващите бедрени фрактури от 414 000 годишно сега до 972 000 годишно през следващите 50 години. 20 % от пациентите с бедрена или прешленна фрактура умират годишно, което прави общо около 150 000 души за Европейския съюз. При това смъртността от бедрени фрактури сред мъжете е по-висока, отколкото при техните връстнички жени [582]. Болничните легла, обслужващи такива пациенти, ще трябва да бъдат удвоени през следващите 50 години. Изследването на честотата на

бедрените фрактури в седем южноевропейски страни, MEDOS, показа, че тя е различна в отделните страни [307]. Това изследване подкрепи тезата за *нужда от собствени епидемиологични проучвания* както на честотата на остеопорозните фрактури, така и на остеопенията и остеопорозата въобще.

Нарастват честотата и ролята и на **прешленните фрактури**. В същото обръщение IOF съобщава, че само половината от фрактурите на прешленните тела биват диагностицирани. В голямо европейско епидемиологично проучване са обхванати 7598 жени и е определена честотата на вертебралните фрактури [237]. Тя е била 19 % на възраст 70-79 години, 21.9 % в групата между 80 и 84 години и 41.4 % сред жените над 85-годишна възраст. В мексиканско проучване честотата на вертебралните фрактури е била 19.35 % сред жените над 50-годишна възраст [438]. При жени с доказана остеопороза е разработен модел за оценяване честотата на новонастъпващите фрактури (заболяемост) [379]. Вероятността от първа прешленна фрактура в следващата 1 година е 7.7 %, и 33 % – в следващите 5 години [379]. Дори и недиагностицираната прешленна фрактура може да бъде основа на намалена физическа дееспособност [301]. При азиатски жени такова намаление е наблюдавано дори и при остеопорозата или остеопенията на прешленните тела без налична фрактура [586].

Доказана е и пряката свързаност на двата основни вида остеопорозни фрактури – пациентите с бедрени фрактури имат и по-висока честота на прешленни деформитети [261].

Остеопорозните фрактури имат две огромни последици: в личен план – повишена смъртност и инвалидизация (човешка цена), а в обществен – огромни финансови разходи (социална цена). **Смъртността** след остеопорозна фрактура е значимо повишена [304]. При наблюдение на 6459 жени (55-81-годишни) с клинично проявени фрактури повишението на смъртността е било с фактор 2.15 [134]. Повишението на смъртността след остеопорозна фрактура е доказано поотделно за вертебралните [312, 378] и бедрените фрактури [305, 324]. В Белгия средната цена на първичната хоспитализация за бедрена фрактура е била над 9500 щатски долара [249]. Изключително задълбочени проучвания описват цената на остеопорозата и асоциираните с нея фрактури в Швейцария и Швеция [323, 380, 541].

Остеопорозните фрактури засягат много тежко **качеството на живота**. Това е установено както за вертебралните, така и за бедрените фрактури [249, 382, 383, 537]. В рамките на проучването MORE се установява, че дори неусложнената вертебрална остеопороза (без фрактури) повлиява качеството на живот при жените [465]. По този въпрос Jensen и Harder публикуват статия, озаглавена сполучливо „The osteoporotic pain experience" [297].

И най-сетне, всяка фрактура повишава значително риска от настъпването на последващи фрактури [303].

Данните за **епидемиологията на остеопорозните фрактури у нас** са непълни. По данни на Националната здравноосигурителна каса за периода септември 2003 – септември 2004 по клинична пътека „Оперативно лечение при фрактура на бедрената кост" са преминали около 6274 жени (писмо на Директора на НЗОК, изх. номер 15-02-90 от 17.12.2004 г.). Броят на жените с прешленни фрактури се оценява на около 90-100 хил. Липсват точни финансови разчети за цената на остеопорозата и нейните усложнения в обществено-икономически и здравен план.

Честота на остеопорозата и остеопенията

Публикувани са твърде много данни ***за мащабността на проблема "Остеопороза"*** [321]. Всички доклади се основават на измервания на костната минерална плътност или маса (КМП, КМС) на различни предилекционни за фрактури места и в различни популации. Едно от първите остеодензитометрични проучвания е в Rochester, Minnesota, САЩ [462]. То установява, че във възрастовата група 50-59 г. 14.8 % от жените са с остеопороза, в групата 60-69 г. – 21.6 %, и в групата 70-79 год. – 38.5 %. Авторите заключават, че **след 50-годишна възраст 30.3 % от жените** развиват остеопороза.

С бързото развитие на техниките за измерване на КМП се натрупаха все повече данни за честотата на остеопорозата в различни популационни групи [68, 449, 615]. В проучване върху 625 бели американки се установява честота на остеопорозата от 15.5 % при жени под 50-годишна възраст до 59.6 % – при такива над 69-годишна възраст [68]. Таблица 1 показва данните за разпространението на остеопорозата на прешленните тела и бедрената шийка сред 4689 тайвански жени [615].

Едни от първите данни у нас са от остеодензитометричен скрининг на група от 195 клинично здрави жени, проведен от Господинова, Коева и сътр. [29, 30]. В групата жени на 50-59 год. те намират 41 % остеопения и 8 % остеопороза на предмишницата.

***Таблица 1**. Честота на остеопорозата в проценти сред тайвански жени [615]*

Възрастова група	Лумбални прешлени	Бедрена шийка
40-49 г.	8.25	5.24
50-59 г.	8.62	5.28
60-69 г.	14.14	11.17
70-79 г.	14.25	17.30
> 80 г.	16.07	24.0

В първото наше мащабно проучване върху 2350 жени, посетили дензитометричния кабинет, установихме обезпокояващо висока честота на остеопенията и остеопорозата на предмишницата както сред по-младите, така и сред по-възрастните жени [23]. По-късно това епидемиологично проучване беше разширено и в крайна сметка обхвана 8869 български жени на възраст от 20 до 87 год., които са се явили по свое собствено желание за остеодензитометрично изследване [124]. На фиг. 1 са представени данните за наличието на нормална костна плътност, остеопения и остеопороза на предмишницата (съгласно определението на СЗО) в тази група, разпределени по петилетки [124].

Рязкото повишаване на честотата на остеопенията и остеопорозата настъпва след 50-годишна възраст, което съвпада с вижданията за наличие на постменопаузална и сенилна остеопороза. В напреднала възраст само около 1/4 от жените имат нормална КМП.

Таблица 2 представя обобщените данни за костната плътност на общата група и подгрупата на жените след 50-годишна възраст. Въз основа на тези данни и възрастовата структура на населението за 1999 г. се допусна, че жените с риск за остеопороза са 317 483, а тези с риск за остеопения са 504 558. Тези данни показват, че **общо 820 000 българки имат повишен риск за остеопорозни счупвания**, преценен по КМП на предмишницата.

***Фигура 1**. Честота на остеопенията и остеопорозата сред жените, пожелали изследване на костна плътност на предмишницата – собствени данни*

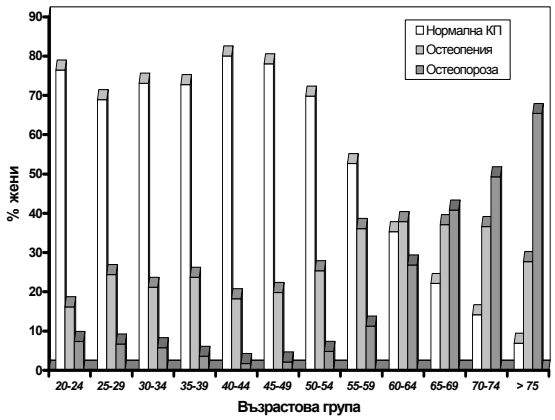


***Таблица 2.** Разпределение на костната минерална плътност (КМП) сред общата група и подгрупата на постменопаузалните жени*

	Обща група (N = 8869)	Над 50 г. (N = 6221)
Нормална КМП	56.04 % (N = 4970)	47.05 % (N = 2927)
Остеопения	28.80 % (N = 2554)	32.50 % (N = 2022)
Остеопороза	15.16 % (N = 1345)	20.45 % (N = 1272)

За КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур на българите (жени и мъже) у нас доскоро липсваха данни.

Все по-честа става и остеопорозата сред мъжете [259, 446]. При 308 случайно подбрани испански мъже над 50-годишна възраст честотата на остеопорозата е била 8.1 %, а 24.4 % са имали остеопорозни фрактури [446].

Мъжката остеопороза у нас е един недобре познат проблем [47]. В своя разработка Христозов и сътр. установяват референтни показатели за костната плътност на предмишницата при мъже [53]. Доскоро това беше и единственото проучване по въпроса.

Появиха се и първите данни за честотата на повишения фрактурен риск, преценен въз основа на количествен ултразвук на петна кост при жени [120].

Ранната диагноза и профилактика на остеопорозата и остеопенията остават единственият разумен избор. **Познаването на КМП има голямо значение за определяне прага на терапевтична намеса** [325, 357], както и за правилното поведение на медицинските специалисти [182, 361, 433]. При проучване сред 200 френски общопрактикуващи лекари се установява, че диагностичните процедури са били правилно назначени в едва 6 % от случаите, а назначеното лечение след поставена вече диагноза е било правилно само в 34 % [361]. Пълното познаване на епидемиологията на понижената КМП се очаква да подобри диагностицирането и лечението на остеопорозата [141]. Смята се, че **познаването на собствената КМП подобрява разбирането на пациентите** от двата пола за болестта и комплайънса им към лечението [474, 609]. И най-после, всяка програма за профилактика и лечение на остеопорозата и свързаните с нея фрактури следва да почива на твърдо установени епидемиологични данни [369].

ПРИНОС НА КМП КЪМ ФРАКТУРНИЯ РИСК

КМП е най-**достъпният и най-лесно оценим фактор**, допринасящ за фрактурния риск. Преценката за тежестта на КМП като фактор се колебае при различните автори, но цялостният преглед на литературата показва, че засега това е най-сериозният количествен критерий.

Още в ранните стадии на остеодензитометрията е доказано, че измерването на КМП на предмишницата може надеждно да предскаже общия риск от фрактури [247]. При това въз основа на измерената КМП е можело да бъде направена прогноза на фрактурния риск, която да обхване дълъг период – до 20 год. напред [247].

Две публикации са с историческо значение за разбиране приноса на КМП към фрактурния риск. В едната от тях L. J. Melton прави преглед на данните, придобити със сравнително новата тогава методика „двойнофотонна абсорбциометрия" [422]. Той установява, че намалението на КМП на лумбалните прешлени с едно стандартно отклонение увеличава 1.9 пъти риска от прешленна фрактура, а подобно намаление на КМП на проксималния фемур повишава риска от бедрена фрактура 2.3-2.4 пъти [422]. В своя метаанализ Marshall и сътр. установяват, че **всички места на измерване имат сходна предсказваща сила за общия фрактурен риск (1 стандартно отклонение намаление на КМП = средно повишаване на риска 1.5 пъти)** [398]. **КМП на конкретните места обаче е по-показателна за риска от фрактури именно на тези места**. Спад на КМП с 1 стандартно отклонение на гръбнака повишава риска от прешленни фрактури с 2.3 пъти (1.9–2.8), а на бедрото – с 2.6 пъти (2.0–3.5) риска от бедрени фрактури [398]. Те правят още едно важно уточнение, което остава недоразбрано дълго време, а именно, че измерването на КМП може да предсказва фрактурния риск, но не може да идентифицира точно онези лица, които ще получат фрактури.

Задълбочените проучвания върху конкретния принос на КМП към фрактурния риск на различните предилекционни места и в специфични популационни групи продължават и до днес. Изследване, обхванало 317 мъже и 2067 жени от кавказката раса, показва, че намаление на КМП на лумбалните

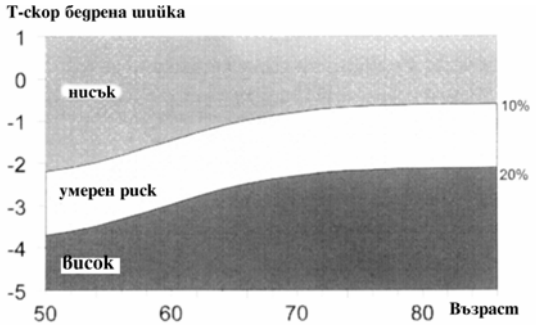
прешлени с 0.100 g/cm^2 се асоциира с повишение от 30-40 % на относителния риск за фрактура при мъжете, и с повишение от 60-70 % – при жените [135]. В Rotterdam Study, което обхваща 7806 жени и мъже на възраст над 55 год., намалението с 1 стандартно отклонение на КМП на бедрената шийка е довело до повишение на риска от феморални фрактури с 2.1 (1.7–2.5) при жените, и с 2.3 (1.6–3.3) при мъжете [540]. Съвкупният риск от невертебрални фрактури е нараснал 1.5 пъти (1.4–1.6) при жените и 1.4 пъти (1.2–1.6) при мъжете [540].

Тези и други подобни проучвания водят до разработката на **номограми, които определят абсолютния фрактурен риск** за даден период въз основа на измерената КМП [140, 316, 322]. Предложените номограми включват двата най-големи рискови фактора за фрактури – **възрастта и КМП**. В своята по-ранна разработка Kanis и сътр. подчертават, че и двата фактора имат решаващо значение за фрактурния риск, като той е еднакъв при мъжете и жените на една и съща възраст при една и съща стойност на КМП [322]. В по-късната си работа Kanis и сътр. предлагат започването на лечение при фрактурен риск под определен праг за намеса [316]. Предложените в тези две публикации номограми са залегнали в автоматичното изчисляване на **10-годишния абсолютен фрактурен риск** (табл. 3).

***Таблица 3**. 10-годишен риск (в %) от счупване на различните места в зависимост от възрастта и диагностичната категория (остеопения, остеопороза, нормална КМП) – по Kanis и сътр. [322]*

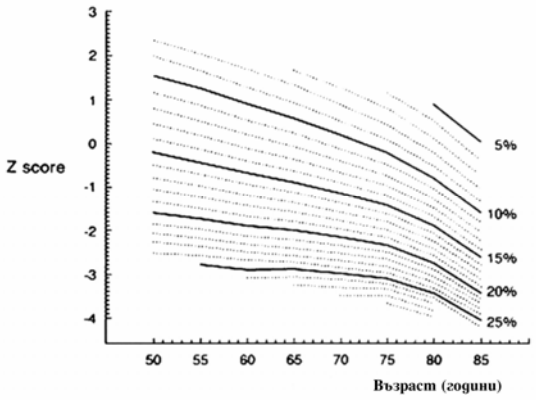
	Счупване на предмишница		Счупване на фемур		Счупване на прешлен		Счупване на хумерус		Счупване въобще	
Възраст	*< -1*	*< -2.5*	*< -1*	*< -2.5*	*< -1*	*< -2.5*	*< -1*	*< -2.5*	*< -1*	*< -2.5*
45	3.6	5.2	0.8	2.2	1.1	2.1	1.2	1.7	6.1	9.9
50	5.1	7.3	1.1	2.9	1.9	3.5	1.6	2.3	8.6	13.9
55	5.8	8.4	2.0	5.1	2.5	4.6	1.7	2.5	10.3	16.8
60	6.7	9.3	3.3	7.8	3.6	6.4	2.8	4.0	13.2	20.5
65	7.5	10.2	5.0	10.9	5.3	9.0	4.0	5.4	16.8	24.9
70	7.9	10.6	8.3	16.7	6.7	10.9	4.8	6.5	20.7	29.8
75	8.0	10.4	11.8	21.5	6.9	10.7	5.3	7.0	23.6	32.6
80	7.6	9.5	14.6	23.8	7.1	10.2	5.7	7.2	26.6	34.4
85	6.1	7.4	14.7	21.9	6.9	9.4	6.4	7.8	26.7	33.1

***Фигура 2**. Съвкупен риск до края на живота (в %) от счупване на кое да е място в зависимост от възрастта и Т-скора на бедрената шийка – по Kanis и сътр. [316]*



Пионерска в областта на остеодензитометрията на предмишницата е работата на Suman и сътр., в която се представя оригинална номограма за изчисляване на риска от фрактура на бедрената шийка до края на живота въз основа на възрастта и КМП на радиуса (Z-скора) [571] (фиг. 3).

***Фигура 3**. Риск от фрактура на бедрената шийка до края на живота, изчислен въз основа на възрастта и КМП на радиуса (Z-скора) – по Suman [571]*



M. Henry и сътр. правят важно уточнение за използването на подобен подход: той изисква разработването на собствени, представителни за дадената популация референтни стойности на КМП [266]. Освен това абсолютният риск е раз-

личен в зависимост от прилаганата остеодензитометрична технология [107].

Използването на КМП за оценка на фрактурния риск обаче не бива да се надценява [320]. Макар че е доказана пряката зависимост между КМП и механичната издръжливост на костта, високата КМП не означава задължително и саморазбиращо се костно здраве [206]. Продължават усилията данните за КМП да се съчетаят с оценка на геометрията и качеството на костта за по-пълно описание на фрактурния риск [332, 421, 494]. Предлагат се различни съчетания за оценка на геометрията на бедрената шийка – дължина, наклон, включително и изчислени величини, като издържливост на усукване, на натиск и други. В ансамбъла от различни фактори обаче КМП продължава да има най-голяма тежест [421]. В многофакторен модел КМП на бедрената шийка е имала принос към относителния фрактурен риск от 2.8 пъти (1.9–4.0) [421].

В никакъв случай **не бива да се подценяват и извънскелетните фактори**. На първо място излизат **честите падания**, които са по-опасни от ниската КМП сама по себе си [331]. Ето защо в редица големи студии се предлага комплексен подход за оценка на фрактурния риск, отчитащ едновременно КМП и наличните клинични рискови фактори [63, 471].

В обобщение, КМП е най-лесно оценимият фактор за прогноза на фрактурния риск. Заедно с календарната възраст тя позволява ясно отграничаване на индивидите с повишен риск и нуждаещи се от намеса [327, 542]. От друга страна, вече се смята за напълно доказано, че профилактиката и лечението на остеопорозата, в която и да е възраст, е медицински и икономически обоснована [161]. КМП е фактор, върху който сигурно може да стъпи наблюдението на лекуваните пациенти и оценката за намаляването на риска от фрактури под влияние на прилаганите мерки [599].

Затова и Международната остеопорозна фондация поставя изисквания към разпространението на референтната DXA (двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия) методика в Европа като част от правилното управление на „тихата" епидемия – остеопороза [328]. В своята статия Kanis & Johnell предлагат скринингова стратегия с DXA за всички жени над 65-годишна възраст [328]. Като отсяващи критерии при кандидатките за остеометрия те предлагат ползване на клиничните

рискови фактори. Нуждите от апарати за DXA те оценяват на 4.21 до 11.21 на милион население в различните европейски страни [328]. Разпространението на остеодензитометрията и откриването на нови центрове за измерване на КМП имат решително влияние върху лечението на остеопорозата и намаляването на свързаните с нея фрактури [372].

В заключение, **измерването на КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия днес е „златният стандарт" за диагноза на остеопорозата, прогноза на фрактурния риск и мониториране на провежданото лечение** [202, 313, 319, 326, 329, 330, 431, 519].

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА НИСКА КМП И ОСТЕОПОРОЗА

Рисковите фактори са неотменна част от инструментариума на клиницист в опита му да отграничи онези лица, които са изложени на риск от счупвания. От друга страна, **рисковите фактори са достъпни за оценка от всеки лекар и могат да бъдат много полезни за насочения избор на кандидатите за остеодензитометрия**.

Рисковите фактори могат да бъдат класифицирани като такива, **предразполагащи към ниска костна плътност (остеопороза**), и такива, които **водят до фрактури**. Класически пример за разликата между двете групи е склонността към падане – тя води до повишен риск от фрактури, но не е рисков фактор за ниска КМП. В изложението по-долу се дискутират основно факторите, които се асоциират с ниска КМП и чието наличие прави индивидите най-подходящи кандидати за количествена оценка на фрактурния риск с помощта на остеодензитометрия.

Рисковите фактори за фрактури са по-добре изучени спрямо проксималния фемур, тъй като фрактурите там са се считали за по-фатални. Голямото проучване сред 7 южноевропейски страни MEDOS идентифицира като основни фактори за феморални фрактури ниския индекс на телесна маса, ниската физическа активност, ниския прием на мляко, неизлагането на слънце и спадналите умствени способности [307]. Проучването MEDOS не установява значим принос на приема на кафе или тютюнопушенето. По същото време Cummings и сътр. дават количествен израз на тежестта на отделните рискови фактори [148]. В многофакторен, съобразен с възрастта анализ те установяват следните повишения на релативния риск от феморални фрактури в резултат на различни фактори: с 2.0 пъти при анамнеза за феморална фрактура при майката, с 2.2 пъти при намаляване на телесното тегло спрямо това на 25-годишна възраст, с 2.1 пъти при невъзможност за самостоятелно изправяне от седнало положение и т.н. [148].

Вниманието на изследователите отрано е ангажирано с рисковите фактори за остеопороза. Първоначално е търсена **връзка с КМП на предмишницата** – първото и единствено достъпно за остеодензитометрия в миналото място [222]. С

еднофотонна абсорбциометрия се установява **значимата взаимовръзка между телесното тегло и предшестващите фрактури** и КМП на междинния радиус и значително **по-слабото въздействие върху нея на компонентите на стила на живот** – тютюнопушене, прием на алкохол и други [222].

С развитието на двуфотонната абсорбциометрия във фокуса на вниманието попада и КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур. Stevenson и сътр. са едни от първите, които потвърждават значението на класически рискови фактори за бъдеща остеопороза като ниска пикова костна маса, ниско телесно тегло, прием на алкохол и цигари, безплодие, липсваща физическа активност [566]. Такива зависимости с календарната възраст, физическата активност, тютюнопушенето и контрацептивите са търсени и при пременопаузални жени с цел оценка на приноса им към поддържането на пиковата костна маса [408]. Изследвана е ролята на рисковите фактори не само за настоящата КМП, но и за бъдещата, т.е. влиянието на рисковите фактори върху естествената костна загуба [75]. При 6-годишно наблюдение на 614 жени на възраст между 24 и 44 год. се установява, че основният рисков фактор за бърза костна загуба на лумбалните прешлени е анамнезата за предшестваща фрактура, а на проксималния фемур – положителната фамилна анамнеза за остеопороза [75]. Повишението на телесното тегло е предпазвало от костна загуба и на двете споменати места.

Клиничните рискови фактори са залегнали като **скринингова стратегия** в историческия доклад на СЗО за остеопорозата през 1994 г. [611]. В него те са изброени и са разделени на големи и малки, без да се дава точен количествен израз на влиянието им. Днес се смята, че между **14 % и 47 % от вариабилността в КМП може да бъде обяснена с комплекса от клинични рискови фактори** [76, 89, 521]. Клиничните рискови фактори са най-достъпният метод за начална преценка на риска от остеопороза [508].

Разглеждането на отделните рискови фактори има за цел да обобщи литературните данни за тяхната значимост и тежест и основанието за тяхното включване в клиничната преценка за риска от остеопороза. При това от особено значение е не историческата пълнота на подобен обзор на литературата, колкото неговата съвременност.

Влияние на наследствеността

Влиянието на наследствеността върху КМП е обект на разгорещени дебати, защото то е пряк **израз на генетичното влияние върху КМП** [560]. В миналото е съществувала тенденция за надценяване на това влияние. В свое проучване върху 97 двойки близнаци Harris и сътр. установяват, че **наследствеността допринася със 72 % за КМП на фемура и със 77 % за КМП на лумбалните прешлени** [259]. При проучване на 703 индивиди от 49 семейства Deng и сътр. установяват, че след хомогенизиране по възраст, ръст, тегло, фактори на стила на живот, наследствеността е отговорна за 48 %, съответно 64 % и 60 %, предопределящи размера на костите на бедрото, лумбалните прешлени и дисталната предмишница [163]. При това **наследствеността не отменя въздействието на останалите клинични рискови фактори**, както показват Bansal и сътр. [76]. Влиянието на наследствеността е било отчитано и непряко, като е изследвана фамилната анамнеза за нискоенергийни фрактури. Keen и сътр. изследват фамилната анмнеза на 1003 жени и установяват, че наличието на фрактури при майките или сестрите увеличава общия риск за остеопорозна фрактура с 2.02 пъти (1.02–3.78) [336].

Влиянието на наследствеността е опосредствано от много **гени** – за витамин D-рецептора, за естрогеновия рецептор, за видовете колаген и др. Тези генетични въздействия обаче не са предмет на настоящия обзор.

Влияние на менопаузата – естествена или ятрогенна

Основните принципи на постменопаузалния спад на КМП са изложени в доклада на СЗО от 1994 г. [611]. Екипът на СЗО смята, че **костната загуба** преди менопаузата е пренебрежимо малка; тя **се ускорява перименопаузално** и е средно 2% в следващите 5-10 год. През този период спадът следва експоненциална крива – в началото е по-голям и постепенно намалява, за да достигне пременопаузалните си нива. Именно различният времеви ход и анатомична избирателност на костната загуба са залегнали в прословутата **хипотеза на Riggs за двата вида остеопороза – тип 1, или постменопаузална, и тип 2, или сенилна** [516, 517].

Остеодензитометричните проучвания при жени с **ранна менопауза** (преди 43-годишна възраст) показват, че **костната загуба и нейният профил са много по-неблагоприятни, отколкото при жени с навременна менопауза** – костното вещество се губи много по-бързо, по-голям е и делът на трабекуларна загуба с последващи фрактури на предилекционните места [63, 93, 282]. Hreshchyshyn и сътр. установяват, че КМП на лумбалните прешлени и бедрената шийка при хистеректомирани жени е по-ниска в сравнение с тази на жени с естествена менопауза [282]. В същото изследване те намират още по-силен спад на показателите на аксиалната КМП при жени с оофоректомия.

Всъщност **ранната менопауза измества кривата на спада в КМП в по-ранна възраст и освен това увеличава стръмнината на наклона ù** (бързината на костната загуба). За този феномен потвърждение се намира и в работата на Richelson и сътр. [510], които макар и върху малки групи жени заключават, че естрогеновият дефицит, а не възрастовите промени, е основната причина за костна загуба в първите две десетилетия след настъпване на менопаузата. В по-ново проучване върху тайландски селянки продължителността на менопаузата над 6 год. е била асоциирана с относителен фрактурен риск от 2.6 (1.2–5.8) [487]. Класическата роля на естрогеновия дефицит намира потвърждение и в проучвания върху спортистки с периоди на аменорея [221]. При такива елитни спортистки броят на годините с нормална менструация е корелирал значимо и положително с КМП на прешлените и фемура [221].

В наша предходна разработка също отчетохме силно изразено негативно влияние на ранната менопауза върху КМП на предмишницата [14]. Сравнихме КМП на предмишницата, измерена със SXA на апарат Osteometer DTX-100, на 62 жени с менопауза преди 43-годишна възраст с 83 здрави контроли на същата възраст. При жените с ранна менопауза бяха намалени КМП на дистално и ултрадистално място в сравнение със здравите им връстнички от контролната група. Преобладаваше намалението на ултрадистално място, което предполага косвено доминираща загуба на трабекуларна кост (фиг. 4 и табл. 4).

С метода за разделно определяне на КМП на кортикалната и трабекуларната кост открихме, че при жените с ранна мено-

пауза понижението на КМП е главно за сметка на трабекуларната, макар че е намалена и кортикалната КМП (виж фиг. 4 и табл. 4).

За онагледяване на различията между жените с ранна и навременна менопауза КМП на жените с ранна менопауза е представена в проценти от тази на здравите жени на същата възраст (табл. 4).

Фигура 4. *Сравнение на КМП на предмишницата при жени с навременна и ранна менопауза (собствени данни)*

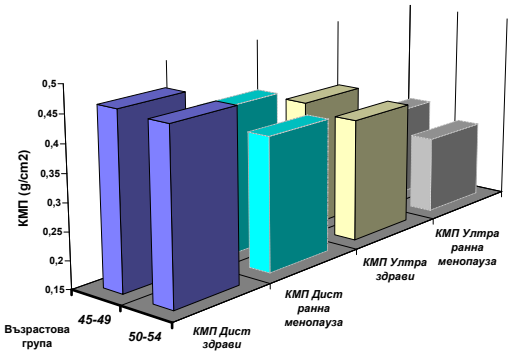


Таблица 4. *Процентно съотношение на трите вида КМП на жените с ранна менопауза и на здравите жени на същата възраст (собствени данни)*

Възрастова група / КМП в % от тази на здравите	45-49 г.	50-54 г.	Средно понижение
Дистално място	90,9	85,7	88,3
Ултрадистално място	84,7	78,7	81,7
Кортикална КМП	93,6	88,9	91,3
Трабекуларна КМП	76,4	68,6	72,5

Следователно загубата на трабекуларна кост е приблизително 2,7 пъти по-голяма от тази на кортикална кост (средно

27,5 % при трабекуларната срещу средно 9,7 % при кортикалната).

В заключение, **ранната и особено хирургичната менопауза е доказан рисков фактор за ниска КМП с голямо значение. Особено раними в резултат на естрогеновия дефицит са богатите на спонгиоза кости, каквито са прешлените** [515].

Стил на живот

Прием на млечни храни. Спорът за тежестта на този рисков фактор се води твърде отдавна с много „за" и „против". Въпреки това международните, а днес и българските консенсуси цитират препоръчителен дневен прием на елементарен калций [27, 457].

Ниският прием на калций-съдържащи продукти се смята за класически рисков фактор за остеопороза – не най-значим, но пък лесно коригируем [294]. Класическо проучване е разрезното проучване на югославски екипи, начело с Matkovic [402]. Съвременни проучвания подкрепят изводите, направени през 80-те години на миналия век. Калциевият прием вероятно е **особено важен в периода на израстване и достигане на пиковата костна маса** [132]. Влиянието му върху КМП на радиуса обаче вероятно не е значимо [396].

В проучване върху тайландски селянки ниският калциев прием (под 138 mg дневно) е бил асоцииран с относителен риск за остеопороза от 1.4 (1.0–1.9) [487]. В един съвременен и много **обширен метаанализ** Kanis и сътр. обединяват данните за 39 563 изследвани лица, 69 % от които са жени, участвали в 6 кохортни проучвания (EVOS/EPOS, CaMos, DOES, Rotterdam Study, Sheffield study) [317]. Въз основа на пула от данни те стигат до извода, че ниският прием на калций (под 1 g дневно елементарен калций) не е бил асоцииран със значимо повишен риск за никоя от разновидностите фрактури. Те заключават, че **предоставяните от пробандите данни за нисък прием на млечни продукти не са свързани със значимо повишен фрактурен риск и че ползването на този рисков индикатор няма стойност в различните скринингови стратегии** [317].

Тютюнопушене. Влиянието на тютюнопушенето върху КМП е широко дискутирано в литературата. С налагането на

техниките за измерване на КМС се появяват и първите съобщения, че тютюнопушенето води до антиестрогенови, т.е. проостеопорозни ефекти [344]. Kiel и сътр. анализират данните на участничките във Фрамингамското проучване и стигат до извода, че тютюнопушенето не повишава риска от феморални фрактури (относителен риск 1.22) само по себе си, но премахва протективния ефект на естрогените върху костта [344]. В изследване върху 41 двойки близнаци се установява, че всеки 10 пакетогодини тютюнопушене водят до 2 % по-ниска КМП на лумбалните прешлени, 0.9 % по-ниска КМП на бедрената шийка, и 1.4 % по-ниска на бедрената диафиза [281]. При дискордантност в тютюнопушенето на двойките близнаци, надхвърляща 20 пакетогодини, разликата в КМП на лумбалните прешлени е била средно 9.3 ± 3.1 % (p = 0.008), а на бедрената шийка – 5.8 ± 2.9 % (p = 0.06) [281]. Съвременното проучване на Høidrup и сътр. включва 13 393 жени и 17 379 мъже, наблюдавани в продължение на много години [286]. След коригиране на възможните променливи се оказало, че настоящите пушачи са имали релативен риск за феморална фрактура от 1.36 (за жените) и 1.59 (за мъжете) в сравнение с непушачите [286]. 5 години след спиране на тютюнопушенето рискът е спаднал до 0.73 при мъжете, но не и при жените. Изследователите заключават, че тютюнопушенето е независим рисков фактор за феморални фрактури без значима зависимост от пола и е с попродължително отрицателно въздействие след спиране на тютюнопушенето при жените [286].

В свой **метаанализ** Kanis и сътр. обединяват данните за 59 232 изследвани лица, 74 % от които са жени, участвали в 10 кохортни проучвания (EVOS/EPOS, CaMos, DOES, Rotterdam Study, Sheffield study, Rochester Study и др.) [311]. В него те стигат до извода, че **настоящото тютюнопушене е свързано със значимо повишен общ фрактурен риск** (1.25 пъти; 1.15–1.36) в сравнение с непушачи [294]. Относителният риск за различните видове фрактури е бил по-висок при мъжете пушачи в сравнение с непушачи с изключение на феморалните фрактури. Интересното е, че понижената КМП е била отговорна само за 23 % от повишението на фрактурния риск вследствие на тютюнопушенето. Изследователският екип заключава, че **анамнезата за тютюнопушене отговаря на повишен фрактурен риск, който не може да бъде обяснен само с**

ефекти върху КМП, и препоръчват ползването на този рисков фактор в скрининговите стратегии [311].

Прием на кафе. Класическо проучване върху тази тема провеждат Kiel и сътр. [343]. Обобщавайки данни от Фрамингамското проучване, те установяват, че при прием на над 2.5 чаши кафе дневно рискът от фрактури се увеличава значимо [343]. В унисон с това наблюдение **повечето съвременни консенсуси определят граница на повишения фрактурен риск от над 4 чаши кафе дневно** [339].

Прием на алкохол. При обработката на данни от Фрамингамското проучване Felson и сътр. намират повишение на КМП при жените и мъжете с голяма алкохолна консумация в сравнение с въздържателите [197]. Това повишение на КМП обаче не се асоциира с понижен фрактурен риск заради повишената честота на паданията [197]. В свой **метаанализ** Kanis и сътр. обединяват данните за 5939 мъже и 11 032 жени от 3 кохортни проучвания (CaMos, DOES, Rotterdam Study) [318]. Приемът на алкохол е бил асоцииран със значимо повишен фрактурен риск, включително на фемура, но зависимостта не е била линейна. Повишението на риска е било **пренебрежимо малко до прием на две алкохолни единици дневно**. Над тази граница общият фрактурен риск е бил повишен 1.38 (1.16–1.65) пъти, а рискът от феморални фрактури – 1.68 (1.19–2.36) пъти. При това асоцииранят с алкохола фрактурен риск е бил далеч над този, обясняван само с промените в КМП. В заключение изследователите предлагат **международно валидизиране на алкохолния прием като рисков фактор в скрининговите стратегии за остеопороза** [318].

Физическа активност. Съвсем естествено е първите проучвания върху ролята на физическата активност за повишаването на КМП да са фокусирани върху предмишницата [60, 246]. Ролята на физическата активност е **решаваща в достигането на пиковата костна маса** [246, 590], но се оказва, че тя е добра алтернатива и при постменопаузалните жени [60, 553]. Adami и сътр. правят интересното допускане, че въздействието на физическата активност върху фрактурния риск е опосредствано не толкова от промени в КМП, а във общата физическа годност и координация на движенията [60]. Проучване върху 1327 шведки с феморални фрактури и 3262 случайно подбрани контроли показва, че наличието на редовна

физическа активност в рамките на свободното време от 1, 2 или над 3 часа седмично повлиява относителния риск от такива фрактури с 0.79, съответно 0.67 и 0.48 пъти [191]. Най-значима се е оказала физическата активност във втората половина от живота, т.е. настоящата физическа активност [191]. Ефектът на физическата активност е бил особено проявен при онези жени, чието телесно тегло е било по-ниско от онова на 18-годишната им възраст. При тайландските селянки дневният разход на енергия под 1682 kcal се е асоциирал с 1.7-кратно повишение на риска от остеопороза [487]. Физическите упражнения са в състояние да доведат до повишение на КМП със средно 1 % годишно при пременопаузални жени [589]. Физическите упражнения след менопаузата допринасят за забавяне на костната загуба, като ефектът им е съизмерим с този на хормоналнозаместителното лечение [88].

В заключение, **физическата активност е фактор, който може да повлияе благоприятно КМП и фрактурния риск, макар че засега не съществува стандартизирана и общоприета скала за дозирането му** при различните нива на КМП и фрактурен риск.

В настоящата монография не се разглеждат редица **важни фактори,** като:

- **хиповитаминоза D,** която е важен рисков фактор за ниска КМП [90] и вероятно е честа сред българките;
- **хормоналнозаместително лечение**, за което има нови обнадеждаващи данни [80, 473];
- **заболявания**, водещи до вторична остеопороза, например захарен диабет тип 1 и много други [166-168, 392, 425, 570];
- **прием на лекарства**, причиняващи вторична остеопороза, например кортикостероиди [505, 506], левотироксин [355, 522] и мн. др.;
- приложение на **маркерите на костния обмен** с цел оценка на фрактурния риск [181].

Телесното тегло – фактор с голямо влияние върху КМП

Влиянието на антропометричните величини (ръст, тегло, индекс на телесна масса) и на първо място – на телесното тегло, върху КМП отдавна привлича вниманието на изследователите. Това е така, защото това са **най-достъпните и най-**

елементарни данни на кандидатите за остеодензитометрия. Измерването им не представлява трудност и не изисква разход на средства. В някои случаи биха могли да се ползват и анамнестични данни от пробандите за ръста и теглото им, тъй като се оказва, че за целите на популационните проучвания те са достатъчно надеждни [245].

Още разработките в областта на КМП на предмишницата показват изразена зависимост от антропометричните величини [82]. В проучване на КМП на предмишницата при 9704 бели жени се установява, че повишение на ръста с 10 cm се асоциира с 5.7 % по-високи средни стойности на КМП, а за всеки 10 kg нарастване на средното тегло КМП е нараствала с 5 % [82]. При това телесното тегло е било самостоятелен фактор с много по-изразено влияние от индекса на телесна маса. Slemenda и сътр. провеждат подобно изследване при 124 жени, но включват в измерванията лумбални прешлени и проксимален фемур [556]. Те установяват, че повишение на средния ръст с 1 стандартно отклонение (средна стойност – 164 cm) се асоциира с 6 % повишение в средната стойност на КМП, а повишение на средното телесно тегло с 1 стандартно отклонение (средна стойност – 65 kg) се асоциира с 4 % повишение в средната стойност на КМП [556]. Преобладаващо влияние на телесното тегло върху КМП на проксималния фемур и радиуса установяват и Felson и сътр. [198].

Отдавна вече е известно, че **повишеното телесно тегло е протективен фактор срещу остеопороза при постменопаузалните жени** [62, 157, 611]. Връзката между нарастващото телесно тегло и пониженатa честота на остеопорозните фрактури е статистически доказана в разрезни епидемиологични проучвания. Съществуващата правопропорционална и значима връзка между телесното тегло и КМП е дала основание то да бъде **ползвано при отсяване на лицата с понижен риск от остеопороза**. Michaelsson и сътр. установяват, че телесното тегло е отговорно за 28, 21 и 15 % от общата вариабилност на КМП, съответно на цяло тяло, прешленни тела и бедрена шийка [426]. В тяхната група от 175 жени една трета са били с обезитет. В тази една трета са попадали само 3% от жените с остеопороза. Оттук авторите са стигнали до следните изводи:

- Повишеното телесно тегло (BMI > 27) прави малко вероятно наличието на остеопороза, но не изключва наличието на остеопения.

- Жените с телесно тегло над 71 kg са изложени на много нисък риск от остеопороза, а тези с тегло под 64 kg – на висок риск.
- Подобни на получените резултати публикуват и Hla и сътр. [273]. Техните данни са основани на изследване на 1600 перименопаузални жени с различно телесно тегло. Авторите изтъкват 2 основни факта:
- При разделяне на жените по квартили съобразно телесното им тегло (персентилен метод), всеки следващ квартил на телесното тегло повлиява КМС с +4-6 %.
- Водеща е ролята на мастната тъкан. Нейното натрупване повлиява най-силно богатите на трабекуларна кост места.

Mazess и сътр. [410] набелязват като **първа необходима стъпка в скрининга за остеопороза определянето на телесното тегло**. Според тях абсолютно показание за измерване на костната плътност е телесно тегло при жените под 56 kg [410].

Редица съвременни проучвания потвърждават протективната роля на наднорменото тегло срещу ниска КМП [154, 424, 513, 613]. Някои автори се опитват да пренесат телесното тегло в по-сложни формули, отчитащи обема (размера, повърхността) на тялото [424, 613]. Вероятно обаче телесното тегло има свое независимо и достатъчно силно влияние, както изтъква и проучване върху телесното тегло, индекса на телесната маса и костния метаболизъм [513]. При по-възрастни жени то е и най-добрият предсказващ критерий за ниска КМП, както показват резултатите от проучването EPIDOS [154]. Телесното тегло при раждане, както и в млада възраст се оказва силен предиктор на КМП в този период от живота [356].

Интересна и особено опасна за костите се оказва комбинацията от ниско телесно тегло и тютюнопушене, която кара авторите да въведат понятието **the thin smoker – слабата пушачка** [95, 334].

Изследвана е и връзката между телесното тегло и постменопаузалния спад на костното вещество при жените [395, 509]. Ribot и сътр. съобщават, че КМС на цялото тяло спада след менопаузата 2 пъти по-бързо при жени с BMI < 25, отколкото при такива с BMI > 25 [509]. MacDonald и сътр. пък смятат, че

промяната в телесното тегло, а не самото то, показва по-силна асоциация с костната загуба на прешлените и фемура [395].

Ролята на индекса на телесната маса, BMI, бе наскоро коментирана в голям **метаанализ**, включващ данните на 60 000 жени и мъже от 12 международни проспективни проучвания [159]. Относителният общ фрактурен риск е бил 0.98 (0.97–0.99) за всяка единица повишение на BMI, а този за бедрени фрактури – 0.93 (0.91–0.94). Зависимостта от BMI не е била линейна – тя е била по-изразена в диапазона на ниските стойности на BMI. При сравнение с BMI 25 kg/m^2, BMI от 20 kg/m^2 се е асоциирало с почти двойно повишение на фрактурния риск за проксималния фемур. При сравнение на BMI 30 с 25 kg/m^2 допълнителното понижение на фрактурния риск е било само 17 %. Изследователите заключават, че **ниските стойности на BMI представляват сериозен рисков фактор за фрактури и могат да се ползват за целите на скрининговите стратегии, но след стандартизиране и по КМП** [159].

В проведено от нас дензитометрично изследване, което включи 7004 жени, КМП на дистално място на предмишницата беше измерена с едноенергийна рентгенова абсорбциометрия и след това бяха изчислени КМП на кортикалната и трабекуларната кост [20, 46]. Бяха записани антропометричните данни на участничките. Проведе се регресионен анализ на КМП като зависима величина спрямо възрастта, ръста, теглото, индекса на телесна маса, възрастта на настъпване на менопаузата и броя години в менопауза като независими променливи. При по-младите жени (20-44 г.) не открихме подходящ модел освен такъв, включващ трабекуларната костна плътност и телесното тегло. При по-възрастните жени (50-74 г.) еднофакторният анализ показа, че най-важни за КМП са възрастта и броят години в менопауза, а за трабекуларната КМП – и теглото. Нашите резултати показаха, че подреждането по тежест на трите показателя на телесните размери е, както следва: телесно тегло > BMI > ръст.

В табл. 5-7 са показани приносите на отделните антропометрични фактори към вариабилността в КМП на предмишницата, както и реалният принос в g/cm^2 към КМП при единица промяна на дадена антропометрична величина.

***Таблица 5**. Принос в % на антропометричните величини към вариабилността на КМП в подгрупата на жените между 20 и 44 год. – собствени данни*

Влияещ параметър	Върху КМП на дистално място (смесена кост)	Върху КМП на трабекуларната кост
Възраст (г.)	0.6 %*	1.2 %*
Ръст (cm)	1.0 %*	0.8 %*
Телесно тегло (kg)	3.3 %**	4.0 %**
Body mass index (kg/m^2)	2.1 %*	2.2 %*
Възраст на настъпване на менопаузата (г.)	2.0 %*	Не допринася в едно-факторен модел
Брой години в менопауза	Не допринася в едно-факторен модел	Не допринася в едно-факторен модел

* предпочетен модел е линейният, ** предпочетен модел е инверсният

***Таблица 6**. Принос в % на антропометричните величини към вариабилността на КМП в подгрупата на жените между 50 и 74 год. – собствени данни*

Влияещ параметър	Върху КМП на дистално място (смесена кост)	Върху КМП на кортикалната кост	Върху КМП на трабекуларната кост
Възраст (г.)	20.0 %*	21.2 %*	12.0 %*
Ръст (cm)	1.2 %*	2.0 %*	1.1 %*
Телесно тегло (kg)	6.7 %*	4.9 %*	6.3 %***
Body mass index (kg/m^2)	4.0 %*	3.0 %*	4.8 %*
Възраст на настъпване на менопаузата (г.)	0.4 %**	0.4 %**	0.3 %*
Брой години в менопауза	19.0 %*	17.3 %*	11.6 %**

* предпочетен модел е линейният, ** предпочетен модел е кубичният, *** предпочетен модел е степенният

Разработени са и многофакторни линейни регресионни уравнения, включващи най-важните променливи. При многофакторния анализ на КМП на дистално място като най-подходящ модел остана линеен модел, включващ календарната възраст, телесното тегло и броя години в менопауза. При многофакторния анализ на КМП на кортикалната кост като

най-подходящ модел остана линеен модел, включващ също календарната възраст, телесното тегло и броя години в менопауза.

Таблица 7. *Средна абсолютна промяна в КМП на предмишницата при единица промяна в дадена антропометрична величина (подгрупа на жените между 50 и 74 год.) – собствени данни*

Влияещ параметър (промяна с 1 единица)	Промяна в КМП на дистално място (смесена кост) в mg/cm^2	Промяна в КМП на кортикалната кост в mg/cm^2	Промяна в КМП на трабекуларната кост в mg/cm^2
Възраст (с +1 г.)	-5.0	-5.4	-4.0
Ръст (с +1 cm)	+1.7	+1.8	+1.38
Телесно тегло (с +1 kg)	+1.5	+1.42	+1.6
BMI (с +1 kg/m^2)	+3.25	+3.0	+3.93
Възраст на настъпване на менопаузата (с 1 г. по-късно)*	+1.8	+1.12	+0.9
Брой години в менопауза (с +1 г.)*	-4.25	-4.49	-3.38

* само при постменопаузалните жени

Забележка: За сравнение на големината на промяната в КМП по-долу са показани средните стойности на пиковата костна маса при млади здрави пременопаузални жени (по [25]). КМП на дистално място – 467 mg/cm^2 – 1 стандартно отклонение – 45 mg/cm^2; КМП на кортикалната кост – 515 mg/cm^2 – 1 стандартно отклонение – 50 mg/cm^2; КМП на трабекуларната кост – 322 mg/cm^2 – 1 стандартно отклонение – 70 mg/cm^2

При многофакторния анализ на КМП на трабекуларната кост като най-подходящ модел остана линеен модел, включващ 4 от изследваните величини: календарната възраст, телесно тегло, ръст и броя години в менопауза.

Тези модели бяха проверени при 592 жени и показаха средна грешка от 10-20 %, отговаряща на 1 стандартно отклонение на КМП. Ползването на долната граница на нормата на КМП за критерий позволява отсяването на лица с висок риск от остеопороза. Следователно антропометричните показатели биха били полезни при дензитометричен скрининг на големи групи. В нашия случай средна грешка от 10-20 % отговаря приблизително на 1 стандартно отклонение в КМП. Това озна-

чава, че ако нашите модели предскажат нормална КМП при дадено лице, вероятността то да има в действителност остеопороза е много ниска, тъй като разликата между тези 2 диагностични единици е по-голяма от 1.5 стандартни отклонения. В грубото предварително отсяване на лицата с малка вероятност от остеопороза виждаме и практическия смисъл от ползването на такива предиктивни модели. Те представляват статистическо усреднение и са най-успешни, когато се ползват за скрининг на големи групи кандидати за остеоденситометрия. Такъв е случаят при евентуалното провеждане на масови профилактични дензитометрични прегледи за остеопороза. **Предиктивната сила при отделни индивиди не винаги е задоволителна, тъй като в отделни случаи максималната грешка може да бъде много голяма. С други думи, подобни регресионни модели не могат в никакъв случай да заместят остеоденситометричното изследване**. Към тях следва да се прибягва, когато липсва възможност за остеоденситометрия или когато се цели известно ограничаване на кандидатите за профилактични прегледи.

Разработените от нас регресионни модели за КМП на предмишницата обаче обясняваха само 20 % от вариабилността на КМП, което налагаше разработването на по-сложни модели, включващи и други важни рискови фактори като например наследствеността.

Смисълът на нашите проучвания за относителната тежест на влияние на антропометричните показатели (възраст, ръст, телесно тегло, BMI, начало на менопаузата, брой години в менопауза) върху КМП на предмишницата се състои в това, че **те могат да бъдат включени във въпросници за предварителен скрининг на кандидатите за остеоденситометрия** и откриване на онези от тях с особено висок риск от остеопороза. Ето защо е необходимо въпросниците за предварителен скрининг да включват само значими величини и те да бъдат правилно структурирани съгласно относителната си тежест.

С цел оценка на тежестта и влиянието на различните рискови фактори върху КМП на предмишницата проведохме проучване при 384 жени на средна възраст 53.4 г., като 78 % от тях бяха постменопаузални [25]. КМП на предмишницата бе измерена с едноенергийна рентгенова абсорбциометрия. В анализите се включи КМП на дистално място (смесена кост) и

КМП на трабекуларна и кортикална кост. С най-голяма тежест като рискови фактори за ниска КМП се оказаха наличието на предшестващи фрактури или рентгенови данни за остеопения, календарната възраст и бързото смаляване на ръст. Влиянието на хроничните заболявания бе слабо. Ранната менопауза влияе само върху спонгиозата, а медикаментите – върху кортикалиса. Данните за наследствеността, телесното тегло и стила на живот не корелираха с КМП. На табл. 8 са показани резултатите за влиянието на отделните фактори върху КМП.

***Таблица 8**. Влияние на отделните рискови фактори върху КМП на дистално място (смесена кост), на кортикална и трабекуларна кост. Броят плюсове отразява силата на влиянието на дадения фактор – собствени данни*

	Зависимост на фактора КМП		
Независим ф-р	Дистално място	Кортикална кост	Трабекуларна кост
Предшестващи фрактури	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)
Рентгенова диагноза	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)
Наследственост	Няма зависимост	Няма зависимост	Няма зависимост
Смаляване на ръст	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)	++ (p = 0.002)
Възраст	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)	+++ (p < 0.001)
Ранна менопауза	Няма зависимост	Няма зависимост	++ (p = 0.004)
Телесно тегло	Няма зависимост	Няма зависимост	Няма зависимост
Тютюнопушене	Няма зависимост	Няма зависимост	Няма зависимост
Кафе	Няма зависимост	Няма зависимост	Няма зависимост
Млечни продукти	Няма зависимост	Няма зависимост	Няма зависимост
Заболявания	+ (p = 0.011)	+ (p = 0.035)	++ (p = 0.008)
Медикаменти	+ (p = 0.034)	+ (p = 0.042)	Няма зависимост

ПОДБОР НА КАНДИДАТИТЕ ЗА ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ СЪС СТРУКТУРИРАНИ ВЪПРОСНИЦИ

Подборът на кандидатите за остеодензитометрия със структурирани въпросници изглежда лесно изпълнимо, евтино и ефективно средство за намаляване на огромния брой кандидати за DXA изследване. Интересът към този вид прескрининг се засилва в края на миналото десетилетие, тъй като проучванията показват, че **хората докладват напълно вярно предшестващите фрактури, приема на естрогени, алкохол и тютюнопушенето**, и умерено точно – предшестваща хистеректомия, тиреоидектомия и т.н. [85]. Оценката и използването на рисковите фактори за остеопороза постепенно влизат в полезрението на много сериозни изследователски групи [415].

В една съвсем проста система на подбор на кандидатките за остеодензитометрия **Weinstein и сътр**. идентифицират **възраст над 61 год., тегло под 82 kg и липса на ХЗЛ като значими фактори**, предсказващи наличието на остеопороза [601].

Въпросник за прескрининг SCORE

Почти по същото време друг екип обработва данните на 1279 постменопаузални жени и търси подходящ модел за прескрининг [393]. С използването само на **6 въпроса (възраст, телесно тегло, ръст, предшестващи фрактури, анамнеза за ревматоиден артрит и прием на естрогени)** те постигат 89 % чувствителност и 50 % специфичност при откриването на жените, които не са изложени на риск от остеопороза на бедрената шийка. Така възниква системата за прескрининг, наречена от създателите си **SCORE** (виж табл. 9) [393]. Определя се и рискова за остеопороза граница от 6 и повече точки [393].

Авторите валидират разработения модел върху 208 жени. При това чувствителността е била 97 %, специфичността – 37 %, а площта под ROC (receiver operating curves) кривата – 0.75 [393]. При използване на отграничителна стойност от 6 точки се е достигнала чувствителност от 89 % за общата група и 91 % за

208-те жени, а специфичността е била съотв. 50 % и 40 %. Процентът правилна класификация се е колебаел около 62 % в подгрупата за валидизация.

***Таблица 9**. Коефициенти за изчисляване на SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) – по Lydick и сътр. [393]*

Параметър	Точкуване (брой точки)	Условие
Раса	5	Ако не е черна
Ревматоиден артрит	4	Ако има РА
Предшестваща фрактура	4	За всеки тип (бедро, ребра, радиус); макс. 12 точки
Календарна възраст	3	По първата цифра от възрастта
Прием на естрогени	1	Ако не е приемала
Телесно тегло	-1	По теглото, разделено на десет

В табл. 10 са представени подробно резултатите от валидизацията на въпросника SCORE при отсяването на подгрупи с различни прагови стойности на Т-скора на бедрената шийка.

***Таблица 10**. Чувствителност и специфичност на SCORE в % според праговата стойност на Т-скора на бедрената шийка – по [393]*

Праг	*Предсказване на КМП < -2.0 SD*		*Предсказване на КМП < -2.5 SD*		*Предсказване на КМП < -1.0 SD*	
Score	*Чувствителност*	*Специфичност*	*Чувствителност*	*Специфичност*	*Чувствителност*	*Специфичност*
0	0.993	0.124	0.996	0.103	0.980	0.199
1	0.986	0.167	0.992	0.140	0.963	0.256
2	0.976	0.203	0.992	0.176	0.948	0.305
3	0.966	0.257	0.992	0.223	0.924	0.368
4	0.942	0.340	0.974	0.294	0.872	0.447
5	0.925	0.417	0.954	0.361	0.831	0.529
6	0.894	0.497	0.936	0.433	0.776	0.602
7	0.816	0.578	0.883	0.520	0.694	0.678
8	0.737	0.672	0.822	0.614	0.616	0.787
9	0.674	0.746	0.769	0.692	0.540	0.845

Въпросникът SCORE е подлаган на критична преоценка от други изследователски групи [130, 593]. Проучването Rancho Bernardo Study е обхванало 1013 постменопаузални жени от кавказката раса на възраст 44-98 год. [593]. При прилагането на SCORE (риск ≥ 6 точки) чувствителността е била 98 %, но специфичността – 12.5 %. Положителната предиктивна стойност е била 69 %, а отрицателната – 75 %. С въпросника е било възможно изключването само на 5.5 % от кандидатките за остеоденситометрия. Повдигането на рисковата граница на 11 точки е намалило чувствителността на 80 %, но специфичността се е повишила до 46 %. В този анализ положителната предиктивна стойност е била 75 %, а отрицателната – 53 %, като така е станало възможно 28 % от жените да отпаднат от кандидатките за остеоденситометрия. При този подход обаче около 13 % от жените с ниска КМП биха били пропуснати. Авторите изказват съмнение в пригодността на SCORE, особено при най-възрастните жени [593]. Подобна критика изказва и екип, изследвал 398 постменопаузални жени [130]. Изследователите получават площ под ROC кривата от 0.71, като при чувствителност ≥ 95 % специфичността е била ниска. Повдигнатите критики са причина SCORE да бъде оценен в още едно голямо проучване върху 912 постменопаузални жени над 45-годишна възраст [190]. При прилагането на граница от 6 и повече точки чувствителността и специфичността за откриване на жените с ниска КМП (Т-скор < -2.0) са били, както следва: 0.97/0.36 (на бедрената шийка); 0.95/0.30 (на проксималния фемур); и съответно 0.86/0.35 (на лумбалните прешлени). При това от остеоденситометрия биха могли да отпаднат 27.6 %, но 20.7 % от тях биха били фалшивоотрицателни (т.е. 5.7 % от общата популация). Изследователите заключават, че особено в групата над 65-годишна възраст твърде малко жени биха отпаднали от остеоденситометрия според резултатите от въпросника, и то за сметка на доста изпуснати случаи [190].

Други валидирани въпросници за прескрининг

Ben-Sedrine и сътр. разработват един доста сложен въпросник (**The nationwide expert panel questionnaire**), в който се отчитат наличието на продължителни **периоди на аменорея, късен пубертет, стил на живот (физическа активност < 30 мин дневно, тютюнопушене > 10 цигари дневно, нисък**

прием на мляко), имобилизация, BMI < 25 kg/m^2; заболявания и медикаменти, влияещи на костната маса, и анамнеза за предшестващи фрактури [86]. При липса на клинични рискови фактори около 33.3 % от изследваната група би отпаднала от остеоденситометрия за сметка на 5 % пропуснати случаи на остеопороза. При прилагане на въпросника само при повъзрастни пациенти (< 61 г.) положителната предиктивна сила е достигнала 15.1 % за проксималния фемур и 42.9 % за което и да е място, като съответстващите отрицателни предиктивни стйности са били 93 % и 68.6 %. Авторите правят сравнение с масов скрининг и установяват, че приложението на въпросника би намалило цената на пациент с 9 % (59.4 € вместо 65.3 €). Въпреки това те признават, че въпросникът им е доста сложен за приложение сред общото население [86].

Други точкови системи за оценка на риска от остеопороза въз основа на клиничните рискови фактори са предложените от Black и сътр. [97] и Cadarette и сътр. [129, 131]. Индексът **SOFSURF**, предложен от Black и сътр., включва **възраст, телесно тегло, предшестващи фрактури и тютюнопушене** [96].

Индексът **ORAI (Osteoporosis Risk Assessment),** предложен от Cadarette и сътр., се основава на **възрастта, телесното тегло и приема на естрогени** [129]. В табл. 11 е показана точковата система за оценка според индекса ORAI.

Таблица 11. *Точкова система за оценка според индекса ORAI – по Cadarette и сътр. [129]*

Величина	Брой точки	Величина	Брой точки	Величина	Брой точки
Възраст (год.)		Телесно тегло, kg		ХЗЛ в момента	
≥ 75	15	< 60	9	Не	2
65–74	9	60–69	3	Да	0
55–64	5	≥ 70	0		
45–54	0				
Точков сбор ≥ 9 е показание за остеоденситометрия					

Тристъпковият въпросник е разработен върху материал от 926 жени и е валидиран при 450 жени. Резултатите показват,

че чувствителността на ORAI за откриване на жените с понижена КМП е 93.3 %, а специфичността – 46.4 % [129]. Чувствителността за откриване на случаите на остеопороза е била 94.4 %. Приложението на ORAI е давало възможност за намаление с 38.7 % на броя на кандидатките за DXA изследване. В по-нататъшни разработки, посветени на използването на ORAI, изследователите добавят и телесното тегло като самостоятелен рисков фактор [131]. Площите под кривата в ROC анализите са били много по-големи при приложение на ORAI (0.80), отколкото при изолирано ползване на телесното тегло (0.73) [131].

Проучването EPIDOS предоставя данни за 6933 участници над 75-годишна възраст. Въз основа на тези данни Dargent-Molina и сътр. предлагат **тристъпална схема за идентификация на лицата с повишен феморален фрактурен риск**. Като **първи отсяващ критерий те използват телесното тегло**, а като критична точка за повишен риск – **телесно тегло < 59 kg** [155]. На участниците с по-ниско телесно тегло като **втора стъпка се прилага остеоденситометрия с DXA. При Т-скор ≤ -3.5** авторите приемат *per se* наличие на повишен риск и предлагат лечение. За лицата с **Т-скорове между -2.5 и -3.5 те предлагат трета стъпка – детайлизиране на риска с помощта на клинични рискови фактори**. Сред факторите, асоциирани с риска от фрактури на проксималния фемур (консумация на калций-съдържащи храни, физическа активност, скорост на ходене, невромускулна функция, зрителна острота, слабост в крайниците, тютюнопушене, прием на седативи и анамнеза за падания), те открояват няколко с особено силно влияние: **възраст, анамнеза за падания, способност за правилно ходене и зрителна острота** [155]. Това е и първото проучване, в което отделните фактори получават „тежест" (коефициент) в зависимост от относителния фрактурен риск, с който се асоциират. Според телесното тегло участниците получават 1 точка за относителен риск 1-1.5; 2 точки – при риск между 1.5 и 2.5; 3 точки при риск над 2.5 точки. За възрастта точките са, както следва: 0 точки при възраст под 75 г., 1 точка – между 75 и 79 г., 2 точки – 80-84 г., и 3 точки – над 85 г. Анамнезата за предшестващи падания се точкува с 1 точка. Имобилизацията (невъзможност за ходене) получава 2 точки. Така общият рисков скор може да бъде между 0 и 12. За оп-

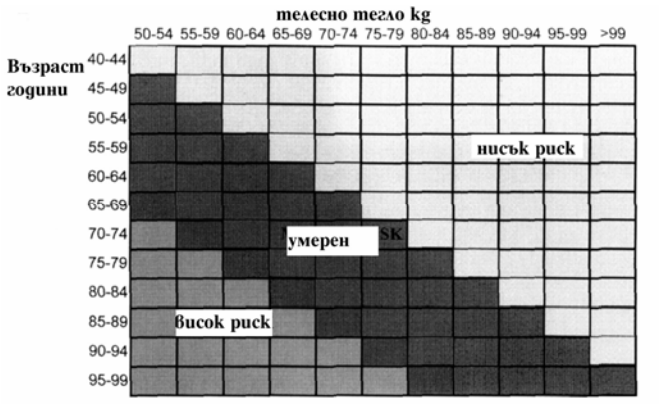
ростяване на точковата система авторите изчисляват относителен фрактурен риск поотделно за всеки точков сбор при допускане за едно и също телесно тегло и КМП. Така те установяват, че при точков сбор до 6 общият фрактурен риск за проксималния фемур е по-нисък от средния в изследваната популация. При точков сбор над 8 рискът се удвоява [155]. В по-късен анализ на своята разработка екипът достига до извода, че предложената тристъпкова стратегия е по-чувствителна в сравнение с масовите остеоденситометрични скринингти (51 % спрямо 35 %) и може да намали с десетки проценти кандидатите за DXA [156]. Тази стратегия е в състояние да открие по-добре високорисковите за феморални фрактури жени за сметка на изпуснати случаи с нисък риск [156].

Индексът OSTA

Изключително впечатляващ е опитът на голяма международна група изследователи да разработи ефективна **номограма за оценка на фрактурния риск въз основа само на възрастта и телесното тегло** [347]. Koh и сътр. използват данните на жени от 8 азиатски страни и изработват рисков индекс **(OSTA),** който показва чувствителност от 91 % и специфичност от 45 % при откриване на жени с остеопороза на бедрената шийка, като при това площта под ROC кривата е била 0.79. Изследователите създават и 3 рискови категории: най-висок риск (в нея 61 % от жените наистина имат остеопороза), умерен риск (15 % от тази група наистина имат остеопороза) и нисък риск [347]. Последната група, която вероятно няма нужда от измерване на КМП, е съставлявала 25 %. На фигура 5 е показана номограмата за риска от остеопороза на бедрената шийка, създадена върху данните за бели жени от кавказката група.

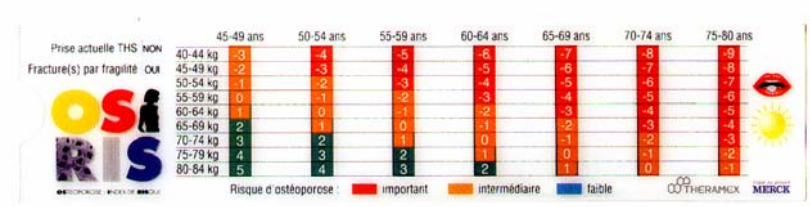
Индексът OSTA е валидиран и върху група от 1101 корейски жени и е показал сходна добра чувствителност и задоволителна специфичност като в изходната популация [472]. Авторите на това корейско проучване заключават, че „ползването на евтини средства за скрининг ще помогне на пациентите и лекарите по-насочено да оценяват остеопорозата и да измерват КМП, където е нужно – още преди да са настъпили фрактурите" [472].

***Фигура 5**. Номограма за оценка на риска от остеопороза на бедрената шийка за бели жени от кавказката група въз основа на възрастта и телесното тегло – индекс OSTA – по [347]*



Идеята за такава оценка на риска по възрастта и телесното тегло е залегнала и в работата на екип европейски учени, които изработват сходна схема, наречена от тях **OSIRIS (Osteoporosis Index of RISk)** [504]. На фиг. 6 е показана снимка на пособието за преценка на фрактурния риск OSIRIS.

***Фигура 6.** Пособие за оценка на фрактурния риск OSIRIS – по [504]*



И най-сетне – не бива да се забравя и наличието на **едноминутен тест на СЗО**, който включва 6 въпроса [www.osteofound.org]. Този тест е общоприет от страните – членки на Международната остеопорозна фондация, за полезно средство, служещо на жените за самооценка на риска от остеопороза. Този въпросник е бил прилаган и при нас. Едноминутният тест на СЗО засега остава малко встрани от интереса на научноизследователските екипи.

В последните години започна разработване на системи за **оценка на риска от остеопороза и при мъжете** [354, 394]. Такъв индекс при мъжете е наречен **MOST** и включва **телесното тегло** и оценката на риска от **количествения ултразвук** [394]. Индексът MOST е позволил да се намалят DXA измерванията при китайски мъже с 40 %, при 97.5 % чувствителност [394]. Предлагани са и прости правила за отсяване на пременопаузални жени с ниска костна маса [262].

Сравнителни проучвания с различни въпросници

Наличието на множество въпросници и системи за оценка на риска от остеопороза и фрактури съвсем естествено дава материал за сравнителни разработки и размисли по темата на много автори [56, 57]. При сравнение на 4 метода за предварителна оценка на риска от остеопороза въз основа на клинични рискови фактори (SCORE, ORAI, OSTA и стандартна стратегия), изследователска група ползва данните на 2009 здрави, пери- и постменопаузални жени от Danish Osteoporosis Prevention Study и регистрира чувствителности между 18 и 92 % и специфичности от 66 до 85 % [520]. Авторите оценяват като най-добър индекса OSTA, който е достигнал чувствителност от 92 % за остеопороза на бедрена шийка и само от 51 % – за остеопороза на лумбални прешлени. Индексът SCORE и стандартната стратегия, базирана на клинични рискови фактори, се оказали твърде неточни за достигане на 90 % чувствителност – специфичността им е била 23 до 28 %. Въпреки това тези индекси са позволили отпадане на 25 % от кандидатките за DXA при изпускане само на 10 % от жените с Т-скор под -2.0 [520].

Друго голямо сравнително проучване оценява качествата на рисковите индекси OSTA, SOFSURF и ORAI и предлага собствена скорова система – DOE-Score [452]. Авторите озаглавяват публикуваните резултати „Ограничена полза от клиничните рискови фактори за предсказване на риска от симптоматични фрактури при постменопаузални жени". Те заключават, че клиничните рискови фактори могат да идентифицират жените с вероятна ниска КМП (за сметка на ниска специфичност), но не могат да идентифицират жените, които ще получат фрактури [452]. На подобно мнение е и друг екип, който установява, че индексът OSTA ще класифицира правилно

около 59 % от случаите на фрактури [486]. И индексът SCORE се оказва неспособен в индивидуалните случаи да замени DXA измерването [600].

Ето защо в последните публикации се изявява **интересът към комбинираното приложение на въпросници и точкови системи заедно със скринингово измерване – с количествен ултразвук или с радиографска абсорбциометрия** [144, 215]. Подобни съчетани стратегии са повишили значимо площта под ROC кривите при сравнение с използването на единия от двата подхода. При това такъв вид подбор е особено полезен при онези жени, които не отговарят на критериите за реимбурсация на DXA измерването [215]. Друг голям анализ на използването на клиничните рискови фактори прави важния извод, че комбинираното им приложение заедно с DXA методиката ще повиши ефективността на откриване на жените с остеопороза от общото население, но няма сериозно да повлияе разходите за лечение на остеопорозата [158].

Нашият пилотен опит с приложението на въпросници

С цел предварителна оценка на приноса на отделните клинични фактори към вариабилността на КМП разработихме наш оригинален въпросник и го приложихме при 285 жени, пожелали измерване на костната плътност на предмишницата при епидемиологични проучвания в София и страната в периода 1996-1999 г. Тяхната средна възраст бе 53,2 ± 8,8 г. и 82 % от тях бяха постменопаузални (средна възраст на настъпване на менопаузата – 47,1 г.). Средният им ръст бе 163,6 ± 10,4 cm, средното телесно тегло – 68,3 ± 11,8 kg; а BMI – 26,0 ± 6,6 kg/m^2. Оценката на риска от остеопороза се извърши с разработена от нас точкова система под формата на въпросник [24]. В него отделните рискови фактори получават различен брой точки в зависимост от тежестта им. При определяне относителната тежест на рисковите фактори сме ползвали данните на СЗО и големите епидемиологични проучвания за т.нар. значими (major) рискови фактори [211, 319, 611], както и върху прегледа на литературата, изложен и по-горе. Данните за фамилност на остеопорозата се отбелязват с 3 точки, предишните счупвания – с 1 до 3 точки в зависимост от мястото;

предходните рентгенови данни за остеопороза – с 2 точки, снижението на ръста с повече от 2 cm за 1 година – с 2 точки, ранната менопауза (преди 45-годишна възраст) – с 2 точки. Телесното тегло се точкува с -2 точки при тегло > 75 kg (протективен фактор), с 0 точки – между 60 и 75 kg, с 1 точка между 50 и 60 kg, и с 2 точки – при тегло под 50 kg. Възрастта се отчита с минус 1 точка при възраст под 40 г., с 0 точки – между 40 и 50 г., с 1 точка – между 50 и 60 г., и с 2 точки – между 60 и 75 години. Липсващата или твърде ниска консумация на млечни продукти носи 1 точка, а редовната им консумация – минус 1 точка (предпазващ фактор). Приемът на повече от 2 кафета дневно и тютюнопушенето над 5 цигари дневно носят по 1 точка. Наличните заболявания, понижаващи значимо КМП (ХБН, ревматоиден артрит, тиреотоксикоза, първичен хиперпаратиреоидизъм, чернодробна цироза, хиперкортицизъм), получават по 1 точка. Лекарствата, които повишават КМП (ХЗЛ, бифосфонати, калцитонин), носят минус 1 точка, а тези, които я понижават (гликокортикоиди) – по 2 точки. Общият риск от остеопороза се оценяваше въз основа на сбора от всички точки.

Нашият въпросник за преценка на риска от остеопороза и нуждата от последваща остеоденситометрия е показан в Приложение 1. КМП на предмишницата бе измерена с едноенергийна рентгенова абсорбциометрия на апарат DTX-100 (Rodovre, Denmark) [18]. В анализите се ползваше КМП (g/cm^2) на препоръчваното от производителя дистално място (distal site), както и собствена референтна база данни за КМП в изследвания участък. Приложихме диагностичната класификация на пациентите според така наречения Т-скор.

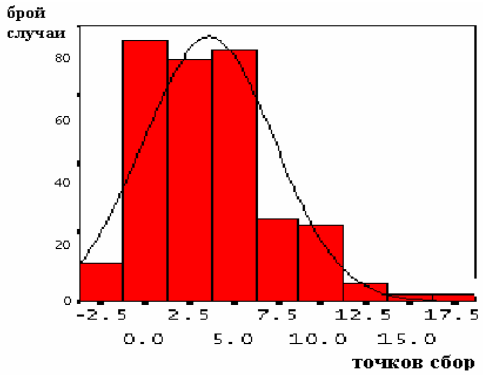
Изследвано беше честотното разпределение на общия точков сбор (frequency tables) и се приложи ANOVA с коефициентите на Bonferroni. За оценка на диагностичната стойност на общия точков сбор се ползва «клъстърен» анализ. При това се тестваха два различни диагностични модела, основани на точковия сбор от въпросника [18]:

1) диагностична класификация с 3 диагностични единици (остеопороза, остеопения и норма) и 3 точкови центъра,
2) диагностична класификация с 2 диагностични единици (риск за остеопороза и липса на такъв риск) и 2 точкови центъра.

За «златен стандарт» приехме данните от остеоденситометрията на предмишницата. Изследвани бяха процентът верни отговори, чувствителността и специфичността на двата диагностични модела в сравнение с актуалната КМП.

Средният точков сбор на изследваната популация бе 3.6 точки (стандартна грешка – 0.2, и стандартно отклонение – 3.7 точки). Минималната стойност на сбора бе -3 точки (най-нисък риск за остеопороза), а максималната стойност – +18 точки (най-висок риск за остеопороза). Данните от честотното разпределение на точковия сбор показаха, че кривата на разпределението е изтеглена надясно (към по-високия риск; фиг. 7).

Фигура 7. *Крива на разпределението на точковия сбор от приложения въпросник сред жените участнички – собствени данни*



По този начин се открояват две подгрупи: една голяма група жени (около 70-75 %), които са с точков сбор до 5 точки и според предпочетения от нас модел – с нисък риск за остеопороза; и втора група жени (около 25-30 %) – с висок риск за остеопороза. Тези резултати добре съответстват на схващането, че само една от всеки четири постменопаузални жени е изложена на риск от остеопороза.

Резултатите от верификацията на двата предложени диагностични модела, основани на точковия сбор, са обобщени в табл. 12. При модела с 3 диагностични единици най-подходящи се оказаха следните 3 сборни «клъстърни» центъра – 0.46, 4.67 и 10.41 точки. Броят правилно класифицирани жени въз основа на този модел бе само 51.9 %. При мо-

дела с 2 диагностични единици най-подходящи се оказаха следните 2 сборни «клъстърни» центъра – 1.8 и 8.38 точки. При прилагане на този модел 75.8 % от жените бяха правилно класифицирани.

Предпочетен модел бе вторият – поради неговата простота и значително по-висока диагностична стойност (по-голям процент верни отговори и по-висока чувствителност при сходна специфичност). При него жени с до 5 точки според въпросника са с нисък риск от остеопороза и измерването на костната минерална плътност не е наложително. Жените с 6 и повече точки са с висок риск и са кандидатки за остеоденситометрично изследване.

Таблица 12. *Диагностични модели с 2 (риск за остеопороза и липса на остеопороза) и 3 категории (нормална КМП, остеопения и остеопороза) – предсказваща сила относно КМП на предмишницата – собствени данни*

Диагностичен модел с 3 категории (нормална КМП, остеопения и остеопороза)				
Диагностични категории	*Брой жени (%)*	*% верни отговори*	*Чувствителност, %*	*Специфичност, %*
Норма – до 2 точки вкл.	124 (43.5)			
Остеопения – 3 до 7 точки вкл.	122 (42.8)	**51.9 %**	**56.3 %**	**23.1 %**
Остеопороза – 8 и повече точки	39 (13.7)			
Диагностичен модел с 2 категории (риск за остеопороза и липса на остеопороза)				
Диагностични категории	*Брой жени (%)*	*% верни отговори*	*Чувствителност %*	*Специфичност %*
Липса на риск за остеопороза – до 5 точки вкл.	206 (72.3)			
Риск за остеопороза – 6 и повече точки	79 (27.7)	**75.8 %**	**86.7 %**	**16.5 %**

Избраният от нас модел с две диагностични категории (виж табл. 12) демонстрира няколко важни качества на предлагания въпросник:

1. Той открива успешно 87 от 100 жени с остеопороза (висока чувствителност).
2. От 100 жени, които са с висок риск за остеопороза според въпросника, само 17 ще имат наистина остеопороза (ниска специфичност). Голяма част от останалите жени обаче ще имат остеопения, т.е. също ще се нуждаят от някаква намеса.
3. Три четвърти от разпитаните жени ще бъдат класифицирани правилно (предсказваща сила). При това най-честата грешка ще бъде жена с нормална КМП или остеопения да бъде оценена като такава с висок риск за остеопороза. Подобно неправилно класифициране не е в ущърб на пациента, а просто увеличава броя кандидатки за остеоденситометрия.
4. Използването на ясна отграничителна линия (> 5 точки) прави въпросника лесен за използване. При три диагностични категории по-нататъшното поведение значително би се усложнило, като при това се влошава чувствителността и намалява броят вярно класифицирани жени (виж табл. 12).
5. Въпросникът позволява от кандидатките за остеоденситометрия да отпаднат предварително около 70 % – жените с липса на риск. Сред тях биха попаднали само 13 % от жените с остеопороза. Все още не е ясно обаче, дали спестените от излишни остеоденситометрии средства биха покрили разходите по лечението на пропуснатите жени, без да се има предвид, естествено, чисто човешката страна на остеопорозното страдание.

При анализа на своите данни ползвахме и скорошна разработка на **Frost и сътр**. [212], които изтъкват **7 основни клинични рискови фактора за ниска КМП с адитивен ефект: предшестваща атравматична фрактура, рентгенови данни за остеопения, фамилност на остеопорозата, ранна менопауза (< 45 г.), BMI < 20 kg/m^2, тютюнопушене и наличие на заболявания или прием на медикаменти, повлияващи значимо КМП**. Това, в основни линии, са и въпросите, на които са отговаряли жените в нашето проучване. При това в литературата е доказано **доброто съответствие на анамнестичните данни с действителността**.

Твърде вероятно е чувствителността и специфичността на предлагания от нас въпросник да се повишават при по-възрастните жени с по-ниска КМП и струпване на повече рискови фактори. От друга страна, силата на такъв въпросник е в ран-

ната диагноза, т.е. той е особено полезен за жените непосредствено след настъпване на менопаузата.

Начинът, по който да се използва информацията от подобни въпросници, е дискусионен. Има предложения **наличието на клиничен риск да се разглежда като независим фактор наравно с КМП и да повлияе евентуалната терапевтична намеса в посока на ранно и агресивно начало**. С други думи, струпването на рискови фактори при нормална КМП или начална остеопения налага обмислянето на профилактика или евентуално лечение.

В **заключение,** настоящата работа е пръв опит за въвеждане на стратегия в скрининга на кандидатките за остеоденситометрия. Широкото използване на предложения от нас въпросник ще позволи наличните диагностични ресурси да се фокусират върху жените с висок риск за остеопороза. Това ще оптимизира използването на все още ограничената остеоденситометрична апаратура у нас.

РЕНТГЕНОВИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА ПОДБОР НА КАНДИДАТИТЕ ЗА ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ

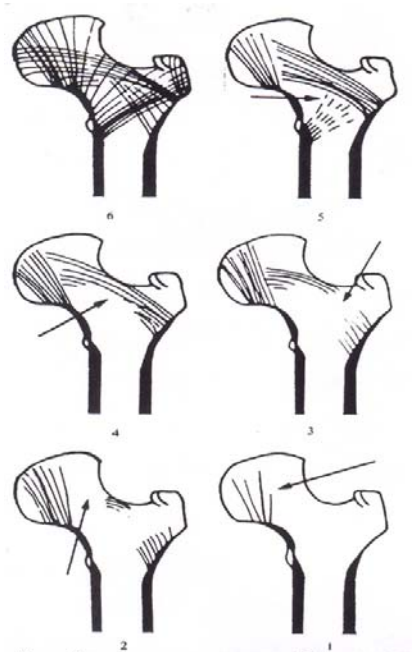
Индекс на Singh, определен от стандартни рентгенограми на тазобедрени стави в предно-задна проекция

Класическо средство за изследване на костната маса и структура е конвенционалното рентгеново изследване. То става основа за разработването на редица морфометрични техники за оценка на костната маса и строеж. През 1970 г. Manmohan Singh въвежда **рентгенологичен индекс**, с който **описва трабекуларната структура на бедрената шийка** [551, 552]. По-късно този индекс е наречен на негово име. Той разглежда промените, настъпващи в основните групи костни гредички при спад в костната маса, и ги класифицира в шест степени, като степен 6 означава добро изобразяване на всички групи гредички, а при по-ниските степени костната структура се разрежда постепенно и изчезват вторичните и основните носещи групи гредички [552]. Идеята на автора е показана на фиг. 8.

Индексът на Singh привлича вниманието на редица научни екипи, които изследват връзката между стойността му и наличието на остеопорозни фрактури [333, 351], техния вид [530] и възможни усложнения. Изследвано е намаляването на средната стойност на индекса на Singh в населението с напредване на възрастта [145, 400, 530], както и възпроизводимостта на самата морфометрична оценка [400]. Търсена е **връзка между индекса на Singh и наличието на остеопороза на прешленни тела** [171, 546] или бедрена шийка [242, 381]. Търсена е и връзка между стойността на **индекса и костната минерална плътност (КМП) на бедрената шийка** [283, 594], прешленни тела [265] или предмишница [338]. В последните години се прилагат и методи за дигитализация на рентгенограмите и компютърно генериране на индекса на Singh [558]. Разработени и усъвършенствани са методи за оптична преработка и анализ на трабекуларната структура на бедрената шийка. Leichter и сътр. [364] преработват рентгенограми, снети

от 17 починали лица и с оптична трансформация на Fourier получават величина, наречена от тях „оптичен трабекуларен индекс" (TBI). Оптичният трабекуларен индекс е показал корелация от 0.928 с максималната подемна сила на костта (fracture load). Когато в изчисленията е била добавена и КМП, този корелационен коефициент е достигнал 0.938. Въз основа на данните авторите заключават, че оптичният трабекуларен индекс в съчетание с костните размери, получени от стандартна рентгенограма, може да служи за ефективна оценка на феморалния фрактурен риск [364].

Фигура 8. *Индекс на Singh – по [551, 552]*



Степени 5 и 6 са с най-добре видима подредба на костните гредички и отговарят на нормата; степени 3 и 4 отговарят на остеопения; а степени 1 и 2 са с почти заличена микроархитектура и съответстват на остеопороза

Masud и сътр. [400] изследват диагностичната стойност на индекса на Singh за откриване на остеопороза и регистрират 35,1 % чувствителност и 90,0 % специфичност. Lips и сътр. [381] установяват вярна класификация с индекса на Singh в 69 % при

сравнение с хистоморфометрични данни. Вярна класификация в 2/3 от случаите намират при сравнение с костната маса на прешлените post mortem и Disen и сътр. [171], а Seror и сътр. [546] получават сходен резултат при сравнение на индекса на Singh с морфометрични техники за оценка на прешленните тела. Всички тези резултати показват, че с индекса на Singh не може да се постави точна диагноза, но могат да се отграничат лицата с повишен фрактурен риск и понижена КМП. Това го превръща в **подходящо средство за епидемиологични проучвания**, а **ниската индивидуална стойност на индекса може да се разглежда и като допълнителен самостоятелен рисков фактор за остеопороза**.

Възпроизводимостта на индекса на Singh е оценена като добра от редица изследователи [145]. Степента на корелация с КМП на прешленни тела или бедрена шийка се отчита като умерена от повечето изследователи [265, 594]. Така например Henegan и сътр. установяват корелационен коефициент r^2 = 0,3 между индекса на Singh и КМП на прешленни тела, което означава, че само 30 % от вариабилността в едната величина може да бъде отдадена на промени в другата [265].

Остеодензитометрията измерва пряко само КМП, докато с използването на индекса на Singh се отчита и строежът на костта. В зависимост от вида остеопороза – постменопаузална, сенилна или вторична, КМП и микроархитектониката се засягат в различна степен. Това е според нас причина за известно разминаване между индекса на Singh и КМП. При това разликите са сходни при използване на КМП на прешленни тела или на бедрена шийка. Неслучайно индексът на Singh корелира добре с еластичните свойства на костта [594]. От друга страна, и индексът на Singh, и КМП, се характеризират с припокриване на кривите на здравите лица и тези с повишен фрактурен риск. Тази особеност, която затруднява интерпретацията на резултатите, се отчита от редица автори [338, 400, 485]. Публикувани са и по-нови проучвания на клиничното приложение на индекса на Singh, които са много по-критични – те отчитат по-ниска възпроизводимост на индекса [350] и слаба корелация с измерванията на КМП [265, 350].

Правилното използване на индекса на Singh според нас изисква отчитане на факта, че костната загуба невинаги засяга групите гредички в описаната от Singh последователност.

Морфометрия на прешленни тела – рентгенографска и рентгеново-абсорбциометрична

Вертебрална морфометрия. Количествени и полуколичествени методи

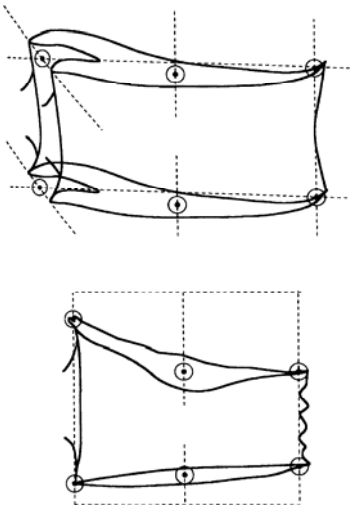
Идентификацията на прешленните фрактури е част от рутинната клинична диагностика при болни с остеопороза и остеопения. Наличието или отсъствието на фрактура повлиява и терапевтичното поведение. Наличието на прешленни фрактури сред големи групи лица е предмет на редица епидемиологични проучвания, които оценяват както наличните, така и новопоявяващите се счупвания. Много силен мотив за оценка на прешленните фрактури са мултицентровите клинични изпитания на медикаменти за лечение и профилактика на остеопорозата. Първичната цел на всяко съвременно изпитание е да се оцени приносът на дадения медикамент за намаляване честотата на новопоявяващи се фрактури. Докато счупванията на бедрената шийка не създават диагностични затруднения, то прешленните деформитети и фрактури често поставят редица проблеми. От една страна, те могат да протичат безсимптомно и да бъдат открити при случайно рентгеново изследване. Освен това често е трудно разграничаването на вариации във формата на прешленните тела от деформитети и фрактури [236].

Вертебралната морфометрия представлява **количествено описание на формата на прешленните тела въз основа на профилни ретнгенографии на торакален и лумбален гръбнак** [106]. Целта на метода е да се даде количествена оценка на типа и степента на прешленните деформитети. Първите успешни опити за такава оценка датират от 60-те години [79]. С напредването на техниката стана възможно рентгеновите филми да бъдат разчертавани, като се ползва дигитализирана чертожна дъска, или пък те да бъдат направо сканирани и компютърно дигитализирани. Това даде нов тласък в използването на морфометричните техники.

Описание на методиката. При вертебралната морфометрия са необходими **две профилни рентгенографии на гръбнака**. Те се осъществяват в легнало странично положение на пациента, като се ползва стандартизирано фокусно разстояние – обикновено 100-120 cm [106]. Едната снимка е с

центраж T_7, а втората – с центраж L_3. Формата на прешлените тела се очертава, като се ползват от 6 до 10 точки. При повечето техники всяко прешленно тяло се очертава с помощта на 6 точки: 4 от тях, разположени по ръбовете му, и 2 точки в средата на кортикалните пластинки (фиг. 9). След това за всеки прешлен поотделно се изчисляват 3 разстояния: предна (НА), средна (НМ) и задна (НР) височина на прешленните тела; и 2 съотношения: т.нар. “Wedge” (= НА/НР) и “Midwedge” (= НА/НМ). Изчисляват се и 2 фрактурни величини – съотношения на задната височина на прешленното тяло с по-горното или по-долното прешленно тяло (“crush I and II”). Прешленните размери варират между отделните лица и зависят от стоежа. Това е причината през последното десетилетие много изследователски екипи да предлагат различни схеми за интерпретация на прешленните деформитети.

Фигура 9. *Разположение на точките по очертанията на прешленните тела при количествена вертебрална морфометрия*



Методи за вертебрална морфометрична оценка. Един от първите обективни опити за количествена оценка на прешленните деформитети е въведеният от *Minne и сътр.* индекс на гръбначен деформитет – **SDI (spinal deformity index)** [435]. Същността на метода е да се “нормализират” височините на

прешленните тела от T_5 до L_5, като те се стандартизират спрямо височината на T_4. Този прешлен е бил избран, тъй като в изследваната от Minne и сътр. популация, той е бил здрав при всички лица без остеопороза. По този начин разликите между нормата и размерите на останалите прешлени се изчисляват в единици "височина на T_4". Сборът от разликите спрямо нормата на трите височини за всички прешленни тела от T_5 до L_5 представлява т.нар. индекс на гръбначен деформитет – SDI.

Eastell и сътр. разработват морфометричен алгоритъм, основан на група от 195 постменопаузални жени [180]. Те въвеждат определение за три вида фрактури: клиновидна, биконкавна и компресионна (табл. 13 и фиг. 10). Даден прешлен се окачествява като фрактуриран, ако някое от трите съотношения се отклонява с повече от 3 стандартни отклонения от средната стойност на нормата за дадения прешлен. Тази система позволява търсенето на корелация между резултатите от морфометрията и клиничната находка.

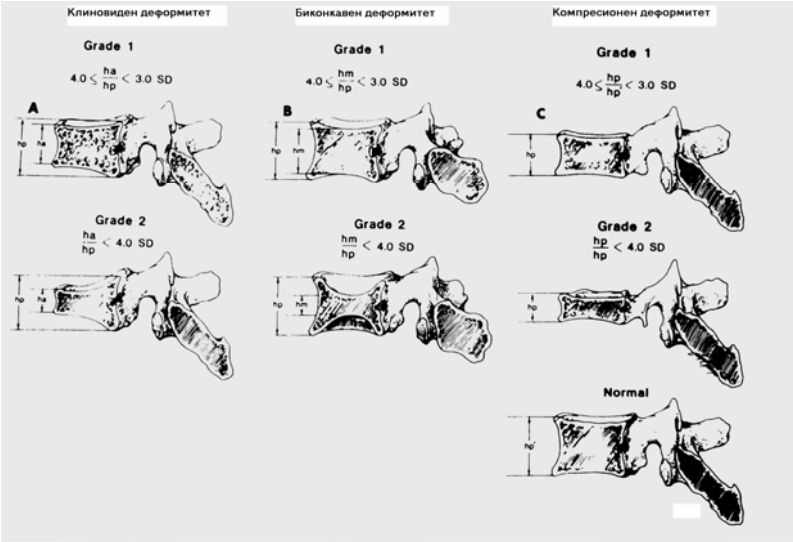
Таблица 13. *Класификация на гръбначните компресионни фрактури по Eastell и сътр. [180] (виж и фиг. 10).*

Вид на деформитета	Клиновиден	(HP-HA)/HP x 100
	Биконкавен	(HP-HM)/HP x 100
	Компресионен	(HP'-HP)/HP' x 100
Степен на деформитета	Норма	Средна ст. ± 3 ст. откл.
	Фрактура 1-ва степен	> 3 и < 4 станд. откл.
	Фрактура 2-ра степен	> 4 ст. откл. под нормата

HA е предна височина на измервания прешлен, HM е средна височина, HP е задна височина, а HP' е задната височина на съседния нормален прешлен (в mm)

McCloskey и сътр. [416] отчитат големия брой фалшиво положителни резултати от вертебралната морфометрия. При измерване на няколко величини за всеки от 14-те прешлена поне 7% от изследваните лица ще имат отклонения с повече от 3 стандартни отклонения като статистически артефакт вследствие на особеностите на нормалното Гаусово разпределение. McCloskey и сътр. въвеждат втори критерий, като изчисляват очаквани прешленни височини и техни съотношения, основани на височините на 4-те съседни прешлена. По този начин поне две съотношения би трябвало да се отличават с над 3 стандартни отклонения от очакваната норма.

***Фигура 10.** Количествен метод за оценка на прешленните деформитети на Eastell и сътр. [165]. В колонките са показани видовете деформитети, а в редовете – техните степени (виж и табл. 13)*

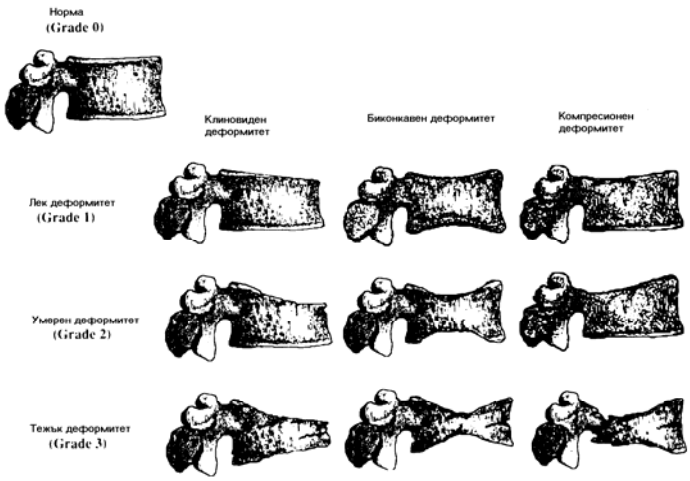


Изключително полезен за ежедневната клинична практика се оказва въведеният от **H. Genant и сътр. полуколичествен морфометричен метод** [217]. Той разчита на зрителната оценка и класификация от високоспециализиран рентгенолог. Всеки прешлен от T_4 до L_4 се класифицира като нормален (степен 0), леко деформиран (степен 1: намаление с 20-25 % на предна, средна или задна височина), средно тежко деформиран (степен 2: 25-40 % намаление на която и да е височина) или тежко деформиран (фрактура 3-а степен: > 40 % спад във височината). Класификацията на H. Genant и сътр. е представена на фиг. 11. Общият фрактурен сбор се разделя на броя на оценяваните прешлени и се изчислява гръбначен фрактурен индекс (spinal fracture index, SFI). Описаният метод включва експертна оценка, но същевременно генерира количествена величина, която да послужи за точна оценка и детайлно наблюдение на изследваните лица.

Днес предложената от Genant и сътр. методика е „златен стандарт" за оценка на вертебралните фрактурни скорове в

рамките на мултицентровите клинични изпитания на нови медикаменти във фаза 3 и 4 [199, 219].

Фигура 11. *Полуколичествена вертебрална морфометрия по Harry Genant [217, 219]*



У нас изброените морфометрични методики засега не се използват. Опити за морфометрична оценка на прешленни тела при диабетици правят Коева и сътр., като използват модерния за времето си индекс на Barnett-Nordin [53]. Морфометрията на тръбовидни кости е била предмет на разглеждане от Величков и Дянков [28, 36].

Дискусионни моменти около приложението на морфометричните техники. Предимства и недостатъци

Все още липсва единство по отношение на референтните бази данни за прешленните височини и техните съотношения. Единият подход е да се използва общата популация, без да се провежда предварителен скрининг. С помощта на статистически методи се отсяват лицата с най-големи отклонения и те се изключват от изчисленията за нормативна база данни. McCloskey и сътр. изследват 100 млади пременопаузални жени без анамнеза за предшестващи фрактури или гръбна болка [416]. Авторите приемат, че в тази група жени честотата на прешленните фрактури е равна на нула. Други проучвания пък

са провеждали предварителен клиничен скрининг [435]. Продължават проучванията върху промените в прешлената геометрия, настъпващи с напредване на възрастта [559]. Засега **не съществува единна референтна база** данни за количествена вертебрална морфометрия. Допълнително затруднение представляват различията между отделните популации и народности, което налага изработване на собствени нормативи за всяка една страна.

Други трудности при приложението на вертебралната морфометрия са свързани с позиционирането на пациентите, геометрията на рентгеновата снимка и високата доза рентгеново лъчение. **Възпроизводимостта на методиката** при репозициониране на пациента и повторно изследване се характеризира с коефициент на вариация (CV %) от 2 до 8 %. Най-големи грешки при повторно измерване са установявани на нива над T_8 [106]. От съществено значение е и правилното позициониране на очертаващите точки по прешленните повърхности. Коничната геометрия на рентгеновия лъч е причина за известно изкривяване на образа в резултат на хомотетия. За намаляване на паралакса и припокриването на прешленните повърхности се прилагат различни техники, напр. използване на специални възглавници.

Голямото предимство на конвенционалната рентгенова морфометрия са доброто качество и **високата разделителна способност на образа**. Използването на **конвенционални рентгенови апарати** прави възможно приложението на този метод и в по-малко специализирани болнични и извънболнични звена. Ето защо количествената и полуколичествената вертебрална морфометрия представляват важно средство в рутинната диагностика на костните метаболитни заболявания и са неотменна съставна част на съвременните епидемиологични проучвания и изпитания на лекарствени средства.

В последните години се въвеждат **специални алгоритми за визуална оценка** на профилните рентгенограми и откриване на прешленна фрактура, известни под съкращението **ABQ (algorithm-based qualitative assessment)** [205]. Този метод ползва предимствата на морфометричните методики и прави опит за разграничаване на деформитетите, които не се дължат на остеопороза, от истинската остеопорозна фрактура. Едно проучване върху 372 постменопаузални жени сравнява резултатите от приложението на ABQ, класическата полуколичест-

вена морфометрия по Genant и трети метод за качествена идентификация на вертебралните фрактури [300]. Най-много фрактури са били открити с полуколичествения метод (24 %), докато ABQ и качественият метод са установили съотв. 7 % и 11 % фрактури. 53 %, съответно 70 % от жените с фрактури според полуколичествения метод са имали деформитети, които не са резултат от остеопороза, според ABQ и качествения метод [300]. Голямата трудност при морфометрията остава разграничаването на остеопорозните фрактури от останалите деформитети. Затова и редица автори смятат, че разпространението на вертебралните фрактури е сходно, независимо от ползваната референтна база данни и система на оценка [391, 574]. Разработват се и интерактивни програми за обучение по вертебрална морфометрия, като една от тях е публикувана на интернет-сайта на IOF (www.osteofound.org).

Ефективната доза рентгеново лъчение, която получава пациентът, е доста висока – от порядъка на 800–1500 μSv [100, 377]. Shrimpton и сътр. смятат, че във Великобритания от всеки 25 000 жени над 60-годишна възраст, при които са осъществени латерални рентгенограми на торакален и лумбален гръбнак, поне 1 ще почине от последиците на получената при това рентгенова доза [549]. Ето защо през последните години се разработват и методи за количествена вертебрална морфометрия, основани на резултатите от двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия, DXA. Докато конвенционалната рентгенова морфометрия, се обозначава със съкращението MRX (морфометрична радиография, morphometric X-ray radiography), то при използването на DXA методът е наречен **морфометрична рентгенова абсорбциометрия, MXA (morphometric X-ray absorptiometry**).

Вертебрална морфометрия с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия

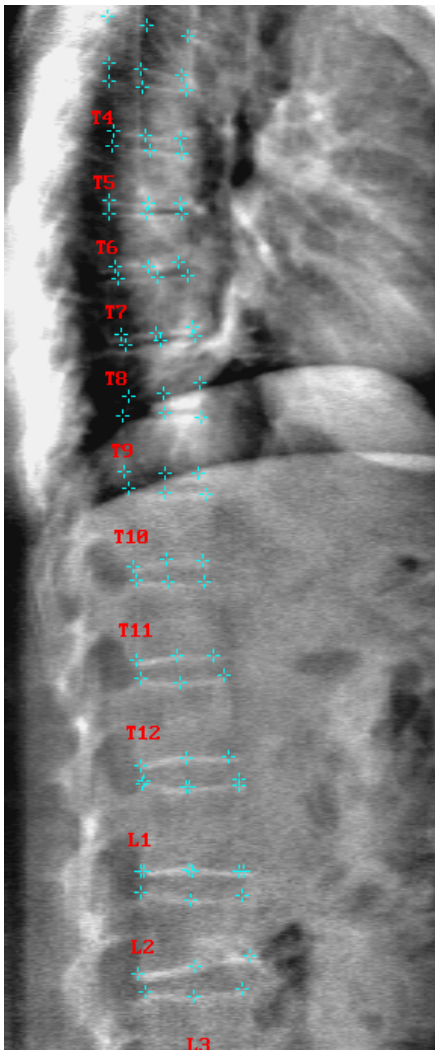
През първата половина на изминалото десетилетие бе въведен нов морфометричен метод, основан на двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия, DXA [106, 565]. Той бе наречен **морфометрична рентгенова абсорбциометрия, MXA**, и предлага няколко **предимства**. Ефективната **доза облъчване** не надвишава 50 microSv [106, 377]. При латералното сканиране разстоянието от източника на лъчение до гръбнака остава постоянно, с което се **премахва ефектът на хомотетия-**

та. Не съществува възможност за различно експониране на торакалния и лумбалния отдел. И най-сетне, този метод дава възможност за **едновременно изследване и на КМП**.

Описание на методиката МХА. МХА се извършва на съвременни двойноенергийни рентгенови остеодензитометри с въртящо се рамо, производство на фирмите Hologic (Waltham, USA) или Lunar (Madison, USA), напр. модели Hologic QDR 2000 plus или QDR 4500 A, и Lunar Expert XL [138, 276, 499]. Въртящото се рамо позволява и двата скена (предно-заден и латерален) да се извършат, като пациентът е легнал по гръб с изправена гръбначна лордоза. Първоначално се извършва скениране в предно-задна позиция, с което се определят нивата на отделните прешлени и централната линия на гръбнака [277]. Информацията от този скен се използва за точното определяне на разстоянието източник на лъчение – гръбначен стълб. След ротация на въртящото се рамо се осъществява латерален скен, който обикновено обхваща прешлените от първи лумбален (L_1) до четвърти торакален включително (T_4) [276]. При това могат да се ползват 3 различни скорости на скениране с двойноенергиен лъч, които осигуряват различна разделителна способност на образа. При модела Hologic QDR 4500 се използва и скениране с едноенергиен лъч, при което се подобрява съотношението сигнал/шум и се намалява ефектът на суперпонираните меки тъкани. Цялата процедура по сканирането трае средно 10 мин [106, 276]. Полученият образ може да бъде анализиран полуавтоматично или изцяло ръчно от оператора. Очертанията на всяко прешленно тяло се очертават с помощта на 6 точки: 4 от тях, разположени по ръбовете му, и 2 точки в средата на кортикалните пластинки (виж фиг. 9 и фиг. 12). Софтуерът изчислява за всеки прешлен поотделно 3 разстояния: предна (HA), средна (HM) и задна (HP) височина на прешленните тела; и 2 съотношения: т.нар. “Wedge” (= HA/HP) и “Midwedge” (= HA/HM). Изчисляват се и 2 фрактурни величини – съотношения на задната височина на прешленното тяло с по-горното или по-долното прешленно тяло (“crush I and II”). Всички тези данни се сравняват с референтни стойности за здрави жени и се получава оценка за наличието или отсъствието на фрактури на изобразените прешлени. Количественият анализ се извършва, като се ползват различни морфометрични скорови системи за оценка. При апаратите от типа Hologic се получават **2 типа резултати**, съобразени с коли-

чествените морфометрични методи на **MacCloskey и Minne [276]** (фиг. 12).

Фигура 12. *Изображение на прешленните тела при МХА. Образът е получен с остеодензитометър Hologic QDR 4500 A (собствени данни)*



Фигура 13. *Стандартна разпечатка на резултатите от морфометрична абсорбциометрия с остеодензитометър Hologic QDR 4500 A*

	PH (mm)	MH (mm)	AH (mm)	WEDGE	MWEDGE
T4	19.4	18.1	19.6	1.01	0.93
T5	16.9	15.8	16.2	0.96	0.93
T6	14.7	9.4	8.1	0.55	0.64
T7	13.6	7.6	8.1	0.59	0.56
T8	17.5	12.4	11.7	0.67	0.70
T9	22.8	20.4	22.0	0.97	0.90
T10	24.4	21.4	22.6	0.93	0.88
T11	24.6	22.2	25.2	1.03	0.90
T12	26.2	25.5	25.4	0.97	0.98
L1	27.9	26.5	28.1	1.01	0.95
L2	24.7	22.7	24.8	1.00	0.92
L3	23.2	18.7	21.2	0.91	0.80
L4	22.7	17.1	21.2	0.93	0.76

B

Spine Deformity Index (Minne)

	SDI(Ha)	SDI(Hm)	SDI(Hp)	TOTAL
T4	--.--	--.--	--.--	--.--
T5	--.--	--.--	--.--	--.--
T6	0.29	0.02	--.--	0.31
T7	0.31	0.20	0.02	0.54
T8	0.07	--.--	--.--	0.07
T9	--.--	--.--	--.--	--.--
T10	--.--	--.--	--.--	--.--
T11	--.--	--.--	--.--	--.--
T12	--.--	--.--	--.--	--.--
L1	--.--	--.--	--.--	--.--
L2	--.--	--.--	--.--	--.--
L3	--.--	--.--	--.--	--.--
L4	--.--	--.--	--.--	--.--
TOT	0.67	0.22	0.02	0.92

Hologic QDR-4500A (S/N 45008)

C

Vertebral Deformity (McCloskey)

	Ant	Cent	Post	Crush	Total
T4	---	---	---	---	0
T5	---	---	---	---	0
T6	---	---	---	Yes	3
T7	---	---	---	Yes	3
T8	---	---	---	Yes	3
T9	---	---	---	---	0
T10	---	---	---	---	0
T11	---	---	---	---	0
T12	---	---	---	---	0
L1	---	---	---	---	0
L2	---	---	---	---	0
L3	---	---	---	Yes	3
L4	---	---	---	Yes	3
TOT	0	0	0	5	15

Дискусионни моменти при използването на МХА. Проучванията върху клиничното приложение на МХА про-

дължават. При досега проведените изследвания авторите обръщат внимание на различни особености на морфометричната рентгенова абсорбциометрия:

1. **Качеството на образа** при МХА отстъпва на това при конвенционалната рентгенова морфометрия, МРХ, заради предварително зададената големина на всеки пиксел от изображението. Движенията на диафрагмата по време на латералното скениране и наслагването на меките тъкани в горния торакален отдел правят очертанията на отделни прешленни тела неясни. Това може да доведе до отпадане на отделни прешлени от анализа. Така напр. при 77 жени Devogaeler и сътр. са успели да анализират само 6 % от четвърти, 31 % от пети и 63 % от шести торакален прешлен (T_4,T_5,T_6) [165]. Движението на диафрагмата пък е било причина за поява на артефакти на нивото на T_{10}. Повишеното наличие на мастна тъкан при затлъстяване BMI > 30 kg/m^2) създава условия за влошаване на съотношението сигнал/шум [499, 501]. В последните генерации апарати тези недостатъци са частично коригирани с въвеждането на допълнителен едноенергиен скен. Съчетаното използване на двойноенергиен и едноенергиен скен е направило възможно визуализирането на 54 % от T_4, 83 % от T_5 и 93 % от T_6, а влиянието на BMI върху качеството на образа намалява [499].

2. **Възпроизводимостта на резултатите** от МХА (precision) е пряко свързана с качеството на образа и правилното позициониране на точките по прешленните повърхности. Коефициентите на вариация, CV %, получени при повторни измервания in vivo, са представени в табл. 14. Най-големи грешки при повторно измерване са установявани на нива T_9-T_{12} и проксимално от ниво T_6 [147].

Таблица 14. *Данни за възпроизводимостта на резултатите от МХА in vivo. Представени са коефициентите на вариация, CV в %*

	Chappard et al. [138]	Crabtree et al. [147]	Rea et al. [499, 500]
При един изследовател	1,8–2,8	1,67–2,85	2,5–3,7
Двама изследователи	2,2–3,9	2,84–3,53	–

3. **Точността на МХА** (accuracy) е измервана на различни фантоми – отпрепарирани прешленни тела или изкуствени материали [183, 500]. При използването на специално разработен за целта морфометричен фантом Rea и сътр. установяват, че МХА системно подценява истинската височина на прешлените с 0.4 до 8.6 %, като скенирането с по-фин колиматор дава най-точни резултати [500]. Това поставя и въпроса за сравнение между резултатите от МХА и конвенционалната рентгенова морфометрия на прешленни тела, МРХ.

4. Сравнението на **двете морфометрични методики – МХА и MRX**, е показало добра корелация. Коефициентите на корелация между измерванията на прешленните височини с двата метода според Chappard и сътр. се колебаят между r = 0.86 и r = 0.92 [138]. Стойностите, получени с конвенционалната методика MRX, обичайно са по-високи от получените с МХА [138, 499]. Така напр. Rea и сътр. намират разлики до 20-25 % в полза на МРХ при измерване на прешленните височини [500]. За намаляване на разликите те предлагат своеобразна процедура на «нормализиране» на резултатите, съобразена с размера на L_3. Различията между двете методики при изчисляване на различните съотношения и фрактурни скорове обаче са се оказали значително по-малки.

5. **Референтните бази данни**, които се използват при двете методики, би трябвало да бъдат различни [138]. При първоначалното разработване на методиката МХА са използвани референтни стойности, получени с МРХ. Описаните по-горе различия в резултатите от двете методики са наложили разработването на специфични за МХА референтни бази данни [74, 138]. Все още остава нерешен проблемът за различията между отделните популации, както и за правилния подбор на референтната популация. По редица медико-етични причини не е лесно да бъде изследван достатъчен брой здрави млади пременопаузални жени. Засега няма достатъчно данни за референтни бази данни при мъже.

6. **Възрастовите промени** във формата на прешленните тела все още са обект на интензивно проучване. Така напр. Rea и сътр. установяват средно 0,5 mm спад във височината на прешленните тела между 60- и 80-годишна възраст при жените [499, 500]. Повечето срезови проучвания cross-sectional намират промени във формата на прешлените с възрастта

[559], докато лонгитудиналните проучвания не са регистрирали такива промени. Някои автори смятат, че по-малките размери на прешленните тела при по-възрастните жени се дължат на общото нарастване на ръста със средно 1 mm годишно на женското население през нашия век [435].

7. **Разграничаването на остеопорозна прешленна фрактура от вариации** във формата на прешленните тела често е трудно. Редица автори ползват по-общото понятие «прешленни деформитети» (vertebral deformity). Разликата между деформитет и фрактура е трудна за дефиниране [236]. Според някои автори тя е само количествена и те въвеждат степенуване на тежестта на фрактурите [180, 217]. Освен това установяваните вертебрални деформитети не са задължително остеопорозни прешленни фрактури. Смята се, че до 50 % от деформитетите, идентифицирани с количествена морфометрия, се дължат на други причини, като дегенеративна артроза или дискова болест, а не на остеопороза [236]. Установяването на ролята на остеопорозата при такива деформитети изисква потвърждение с други методи. Тогава от особено значение става цялостният клиничен контекст на диагностичното търсене.

Продължават опитите за оптимизиране на методиката МХА и за преодоляване на нейните недостатъци. В своя практически ориентирана статия Rea и сътр. предлагат **подходи за усъвършенстване на МХА**: да се ползва едноенергиен скен (single energy) на висока разделителна способност (high definition), да се отчита негативното влияние върху изображението на BMI над 30 kg/m^2, да се ползва функцията за сравнение „Compare" при серийни скенове и други [502].

Клинично приложение на МХА. МХА е обещаваща нова техника за количествено изучаване на промените във формата на прешленните тела, която тепърва ще намира своето място в клиничната практика. Определението на СЗО за напреднала остеопороза (overt osteoporosis) включва освен ниската КМП и наличие на фрактура, настъпила при минимална травма [611]. МХА е удобен и бърз метод за търсене на прешленни фрактури. Поради ниското лъчево натоварване той е особено подходящ за приложение при млади менструиращи жени. **МХА би могла да стане метод на избор при провеждане на обширни епидемиологични проучвания, които налагат**

търсене и количествена оценка на прешленни деформитети. **МХА би могла да замести или допълни конвенционалната рентгенова морфометрия**, MRX, в **проучванията на нови медикаменти за профилактика и лечение на остеопороза**. Първичната цел при такива проучвания е доказване на достоверно намаляване на честотата на поява на нови фрактури.

Kanterewicz и сътр. прилагат МХА при 58 жени със скорошна фрактура на Colles и 85 подходящи контроли [330]. Морфометрични белези за прешленни деформитети те намират при 19 % от жените с фрактури и при 11 % от контролите. Асоциацията между фрактура на Colles и прешленните деформитети достига статистическа значимост само при по-младите жени (< 65 г.) [330]. Това е един добър пример за клинично приложение на рентгено-абсорбционната морфометрия, МХА.

Все още **няма съобщения за използване на МХА при заболявания**, за които са типични промените във формата на прешленните тела – например хиперкортицизъм, както и при лечение с медикаменти като гликокортикоидите. Връзката между морфометричните скорове и КМП на прешленните тела все още е в начален стадий на проучване [91]. Няма данни за приложение на МХА при мъже. Не съществува консенсус за използването на МХА в рутинната клинична практика. Всички тези нерешени въпроси поставят трудности пред клиницист, но пък представляват благодатно поле за бъдещи проучвания.

В момента продължават разработките за усъвършенстване техническите принципи на МХА. След въвеждането на полуавтоматизираната система за МХА, наречена **Lateral Vertebral Assessment, LVA**, днес на дневен ред е подмяната на стандартните колиматори на остеодензитометрите с нови подобре центрирани модели, които позволяват времето за МХА да се скъси от 5-10 минути на 30 секунди. Това е т.нар. система **IVA (Instant Vertebral Assessment)**. Greenspan и сътр. правят една от първите и най-задълбочени досега публикации върху приложението на IVA [239]. За оценка на мястото на IVA в клиничната практика те изследват 482 лица без анамнеза за вертебрални фрактури. Асимптомни вертебрални фрактури те намират при 18.3 % от участничките. Оказало се, че 26 до 60 % от жените с фрактури не са имали остеопороза, а остеопения (15–42 %) и дори нормална КМП (11–18 %), и биха били

пропуснати при изолирано изследване с DXA. Така те правят извода, че IVA е полезно и препоръчително средство, което допълва клиничната информация от остеоденситометрията. Така авторите утвърждават съчетаното използване на денситометричните и морфометричните методики в цялостния клиничен контекст на пациента с остеопороза или остеопорозни фрактури [239].

В заключение, **морфометричната рентгенова абсорбциометрия, МХА, е метод за количествено изучаване на промените във формата на прешленните тела, който изглежда обещаващ както за бъдещи научни изследвания, така и за рутинната клинична практика**.

ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ НА ПРЕДМИШНИЦАТА – МЕТОД ЗА ОЦЕНКА НА ФРАКТУРНИЯ РИСК И СКРИНИНГ ЗА ОСТЕОПОРОЗА ИЛИ ОСТЕОПЕНИЯ

Остеодензитометрията на предмишница (дистален радиус) исторически е първият метод, въведен от Cameron и Sørenson през 60-те години [133, 575]. Мястото ù в съвременната клинична практика може да се разглежда от два аспекта: **предсказване на фрактурен риск и предсказване на ниска КМП** – остеопения или остеопороза на лумбалните прешлени и бедрената шийка.

Връзка между костната плътност на предмишницата и остеопорозните фрактури на предилекционните места

Проучванията, посветени на прогностичната сила на остеодензитометрията на предмишницата по отношение на фрактурния риск, са много и заслужава да се споменат исторически най-важните, както и най-съвременните. Hui и сътр. установяват, че **единично измерване на КМП на предмишницата предсказва с достатъчна точност риска от фрактури** с изключение на тези на прешленните тела [284]. Класически труд, потвърждаващ смисъла на ОД на предмишницата, е този на Düppe и Gärdsell [179]. Те установяват, че единично измерване на КМП на предмишницата с еднофотонна абсорбциометрия (SPA) предсказва появата на остеопорозни фрактури за период над 25 г. Относителният риск за остеопорозни фрактури при спад на КМП на предмишницата с 1 стандартно отклонение под пиковата костна маса според тях е: 1.66 пъти за бедрена шийка, 1.83 – за прешленни тела, 1.9 – за радиуса, и 1.33 – за общия фрактурен риск [179]. В друга своя по-ранна работа Gärdsell установява, че **по-дисталната част на радиуса предсказва по-добре появата на фрактури до 70-годишна възраст, а по-проксималната част (съдържаща повече кортикалис) – за възраст над 70 год.** [247].

Друго класическо изследване е това на Melton и сътр. [422]. В група от 304 жени, следени средно 8 години, те сравняват

предсказващата сила на двойнофотонната абсорбциометрия (DPA) на прешленни тела и фемур и SPA на предмишницата. Подобни са резултатите и на Marshall и сътр. [398] от метаанализ на 11 остеоденситометрични студии, обхващащи около 90 000 пациенти, и на Black и сътр. [98], базирани върху изследването Study of Osteoporotic Fractures, SOF.

Проведени са редица изследвания за способността на ОД на предмишницата да отделя **лицата с повишен риск от вертебрални фрактури**. Nordin и сътр. [463] установяват, че чувствителността и специфичността на ОД на предмишницата за откриване на лица с вертебрални фрактури са 27,7 % и 91,7 % при 68,7 % верни отговори. При измерване на КМП на лумбални прешлени, съответстващите цифри са били 29,8 % и 94,0 % при 71 % верни отговори. Подобни са данните и на Ito и сътр. за DEXA на предмишница, прешленни тела и калканеус и компютърна томография на прешленните тела при над 200 жени [293]. Във възрастовата група 50-69 год. всички тези измервания според него имат еднаква дискриминираща способност, а над 70-год. измерването на ултрадисталния радиус превъзхожда останалите.

Сходни данни са се натрупали и за **връзката между КМП на предмишницата и фрактурите на бедрената шийка**. Cummings и сътр. установяват, че намаление на КМП на предмишницата с 1 стандартно отклонение от нормата за млади жени (измерени със SPA) е свързано с увеличаване на риска от бедрени фрактури с 1.55 пъти [149]. В по-ново проучване Gnudi и сътр. измерват КМП на дисталния и проксималния радиус при 656 постменопаузални жени и установяват, че дисталният радиус предсказва еднакво добре риска от невертебрални фрактури във всички възрастови групи, докато проксималното място показва по-добра дискриминираща способност при жените под 65-годишна възраст [229]. Saleh и сътр. изследват голяма група жени със и без фрактури и сравняват дискриминационните способности на количествения улттразвук на петна кост и DXA на предмишница с апарат DTX-200 [532]. 1 стандартно отклонение на КМП на дисталната предмишница от нормата за млади жени се е асоциирало с повишение от 2.2 (1.3–3.7) на риска от фрактури на предмишницата и с повишение от 3.2. (1.4–7.4) за фрактури на бедрената шийка [532].

Днес се приема, че за оценка на общия фрактурен риск (т.е. на всички предилекционни за фрактури места заедно) е достатъчно едно дензитометрично изследване на което и да е място. За оценка на риска от фрактури на дадено предилекционно място обаче се препоръчва измерването да стане точно на това място [314, 319, 329, 336]. В 20-годишно проспективно проучване, последвало епидемиологичния разрез в Rochester, Minnesota, от 1980 г., 225 постменопаузални жени са проследени за период от 20 години и са отчетени всички настъпили фрактури [423]. Съвкупният фрактурен риск е предсказван най-добре с измерване на КМП на проксималния фемур, а фрактурите на предмишницата при умерена травма – с измерване на КМП на дисталния радиус [423]. Бедрените и прешленните фрактури са предсказвани най-точно въз основа на КМП на проксималния фемур. Общият фрактурен риск е бил силно свързан с КМП на предмишницата и при съвременно проучване върху 1294 жени на средна възраст [275]. Правени са опити въз основа на КМП на предмишницата да се изчислява и абсолютен фрактурен риск за продължителността на живота – виж фиг. 3 [571].

Корелация между костната плътност на предмишницата и тази на другите предилекционни места

Доста изследователи фокусират вниманието си върху този въпрос, като прилагат остеодензитометрия на централно и периферно място. При студия in vitro върху 24 трупа Wilson и сътр. намират корелация между КМП на радиуса и тази на бедрената шийка r = 0,82 при стандартна грешка от 16 % [608]. Mazess и сътр. установяват, че грешката при предсказване на прешленната КМП въз основа на тази на предмишницата (Standard Error of the Estimate, SEE) е 15 % при здрави и 25 % при болни с ХБН и остеопороза [410]. Pocock и сътр. намират корелация между КМП на радиуса и бедрената шийка r = 0,69, а за прешленни тела – r = 0.66, но смятат, че чувствителността и специфичността на ОД на предмишницата не са задоволителни за клинични цели [484]. Ortolani и сътр. изследват корелациите на КМП между различните места на изследване при пре- и постменопаузални жени [466]. Корелационните коефи-

циенти, които те получават, са доста ниски. Корелацията между КМП на дисталния радиус, измерена със SPA, и тази на лумбалните прешлени, измерена с DPA, е била r = 0.33 при пременопаузалните и r = 0.55 при постменопаузалните жени [466]. Boonen и сътр. сравняват SPA и количествена компютърна томография на предмишницата (pQCT) с DXA на проксималния фемур и решават, че SPA корелира по-добре с бедрената КМП, отколкото pQCT [117].

По-новите проучвания на този методологичен проблем дават сходни данни. Китайски изследователи оценяват способността на SXA на предмишницата да открива костна загуба, сравнена с DXA на аксиалния скелет [495]. Те намират значими корелации между резултатите от SXA и DXA, както и найголяма костна загуба на 8-милиметровото (дистално) място на предмишницата [495]. В друго подобно проучване тайландски екип намира положителна корелация между КМП на предмишницата и на аксиалните места от порядъка на 0.401 до 0.703 [580]. Авторите предлагат и **регресионни формули за предсказване КМП на аксиалните места от КМП на предмишницата**. В последващ анализ на данните същият екип тества чувствителността и специфичността на КМП на радиуса за откриване на остеопороза на аксиалните места [581]. Чувствителността се е оказала 90-95 %, специфичността – 53.85–73.68 %, фалшиво отрицателните случаи – 4.5–10 %, а фалшиво положителните – 26.3–46.2 %. Процентът вярна класификация е възлизал на 82.3 % за вертебрална остеопороза, 66.6 % – за остеопороза на проксималния фемур и 80 % – за остеопороза на бедрената шийка в тесния смисъл на думата. Интересно в това проучване е и сравнението на предсказващата способност на десния и левия радиус, които се оказали еднакви [581].

Не са малко авторите, които смятат, че подобни корелации между КМП на радиуса и другите зони на интерес не са достатъчно значими. Ето защо спорът, дали измерването на КМП на дисталната предмишница е достатъчно информативно изследване, се води доста отдавна. В свой обзор Mazess и сътр. **препоръчват радиуса като подходящо място за остеоденситометрия в рамките на епидемиологичните проучвания** [414]. Различията между отделните зони на интерес на предмишницата са подчертани в друг исторически обзор на Wahner и сътр. [595]. Отрезвяващо мнение по въпроса за надценява-

нето на остеоденситометрията на предмишницата изказват и Slemenda и сътр. [555].

В последните петнадесет години еднофотонната абсорбциометрия на предмишницата (SPA) отстъпи място първоначално на едноенергийната рентгенова абсорбциометрия (SXA), а почти едновременно с това беше разработена и периферната двойноенергийна (pDXA) абсорбциометрия на предмишницата. Нейното основно предимство е бързината на изследването и липсата на нужда от водна баня. Няколко проучвания сравняват SPA и pDXA на предмишницата [359, 448, 602]. Larcos и сътр. намират корелация между резултатите от двете техники от порядъка на r = 0.99 при здрави доброволци и r = 0.95 при пациенти с остеопороза [359]. Weinstein и сътр. намират линейна и високостепенна корелация с r = 0.975 ($p < 0.0001$) и заключават, че е възможно базите данни, придобити с по-старата еднофотонна абсорбциометрия, да се прехвърлят директно в по-новите апарати, т.е. че резултатите им са еднозначни [602].

Клинично приложение на SXA и pDXA

Първите две от общо няколкото публикации, посветени на едноенергийната рентгенова остеоденситометрия с апарата DTX-100, са тези на Kelly и сътр. [337] от 1993 г. и Rey и сътр. [507] от 1994 г. И двата авторски колектива изследват краткосрочната възпроизводимост на резултатите, получени с апарата, и създават свои собствени референтни криви за КМП на предмишницата в общата популация. Kelly и сътр. [337] изследват 151 жени на възраст от 23 до 85 год., а Rey и сътр. [507] – 195 жени на възраст от 32 до 85 год. Както Kelly, така и Rey установяват, че пиковата костна маса на предмишницата в двете зони на интерес се достига на около 35-годишна възраст, като повече от 90 % от нея са натрупани преди 20-ата година. Rey изчислява костната загуба от 35- до 75-годишна възраст. Най-стръмна е тя според него в първите 15 г. след менопаузата. За тези общо 40 г. КМП спада на дистално място с 27 $\pm$ 12 %, а на ултрадистално – с 31 $\pm$ 16 % [507]. Borg и сътр. също сравняват SPA и SXA с апарата DTX-100 [119].

И с по-новите методики за рентгенова абсорбциометрия на предмишницата продължават опитите за приравняване с измерването на КМП на лумбалните прешлени и проксималния

фемур. Mole и сътр. сравняват 3 остеодензитометъра – SPA, pDXA и аксиална DXA [436]. Те установяват корелация между КМП на ултрадистално място, измерено с двете периферни методики от 0.94. Корелацията между z-скоровете на ултрадисталното място и лумбалните прешлени е била r = 0.63, а с проксималния фемур – r = 0.72 [436]. Jones и сътр. измерват КМП на предмишницата с апарат DTX-100, и КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур с апарат Hologic QDR 1000, като включват 422 лица на възраст 22-90 год. [308]. Сравнителният анализ на ROC кривите е показал, че с остеодензитометрия на предмишницата могат да се идентифицират 62 % от лицата с остеопороза при специфичност 89 %, ако за праг се приеме КМП на дисталното място от 0.340 g/cm^2. При вземане на решение за стартиране на лечение същият праг на КМП правилно е насочвал 71.8 % от жените. Авторите на проучването заключават, че високият процент на вярна идентификация спрямо последващото DXA изследване е в подкрепа на широкото приложение на остеодензитометрията на предмишницата [308]. Pouilles и сътр. изследват способността на pDXA на предмишницата да предсказва наличието на ниска аксиална КМП при 234 жени на възраст 45-60 г. [488]. Те намират и праговете на 95 % чувствителност за откриване на жените с остеопения на прешлените или фемура: за дисталното място той е Т-скор от +1.0, а за проксималното място – от +0.5. С предложения от тях подход за подбор на кандидатките за DXA авторите намаляват с 34 % нуждата от такова изследване [488]. Способността на различните зони на интерес в предмишницата да предсказват риска от остеопороза на прешлените и фемура оценяват Ryan и сътр. при 100 здрави и 63 остеопорозни жени [524]. Лумбалните прешлени и проксималният фемур са се характеризирали с еднакво голяма площ под ROC кривата (0.95), докато площите на ултрадисталното, междинното и проксимално място на предмишницата са били съответно 0.87, 0.89 и 0.86. Изследователите заключават, че трите зони на интерес на предмишницата имат сходна дискриминационна способност, но отстъпват на централната DXA [524]. Подобно сравнение, но при мъже, провеждат и Goemaere и сътр. [231]. Те прилагат pDXA и количествен ултразвук при 235 мъже в опит да предскажат ниска КМП на проксималния фемур. Площите под ROC кривите са били от порядъка на

0.708–0.870 и авторите смятат, че периферните измервания не могат да заместят централната DXA, но са полезно средство за избирателно насочване на пациентите към такова изследване [231].

Интересът към **предмишницата като достъпно място за бързо изследване на КМП с преносими и евтини апарати** винаги е бил голям. Всъщност при изработването на определението на СЗО за остеопорозата се включват и данните за КМП на дисталния радиус – основно от датски източници [611]. Редица големи епидемиологични проучвания за остеопороза се опират на рентгенова абсорбциометрия на предмишницата. Това са полското проучване на над 20 000 жители на **Краков** [152], норвежките **Hunt Study** при 2779 мъже и жени [204] и **Oslo Health Study** [66], шведското **Tromso Study** при 7260 мъже и жени [89] и много други. Интерес представлява и приложението на рентгенова абсорбциометрия на предмишницата в сериозни епидемиологични проучвания при некавказки популации – японска [290], корейска [548] и африканска [447]. Едно голямо и съвременно епидемиологично проучване, което подчертава силните и слабите страни на остеоденситометрията на предмишницата, е **National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)** [430]. Това проучване използва SXA на петна кост и DXA на предмишница и се намират площи под кривите, предсказващи риска от феморална фрактура, от порядъка на 0.749 за предмишницата и 0.773 – за петна кост [430]. В понататъшен анализ на данните от същото проучване изследователите се спират на последиците от недиагностицирането на ниската КМП и препоръчват активен подход за масов скрининг с периферните методики [554].

Като обобщение дотук може да се каже, че остеоденситометрията на предмишница е широко използвана в клиничната практика. Това обяснява и големия методологичен интерес към тълкуване на получаваните с нея резултати, който намира своя изява в големи обзори и консенсуси.

През юни 1998 г. Американската National Osteoporosis Society излиза със становище по приложението на остеоденситометрията на предмишница [445]. В него работният екип отбелязва, че измерването на КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур остава „златен стандарт" за поставяне на диагнозата остеопороза и определя лумбалните прешлени

като препоръчваното място за проследяване на ефекта от лечението. **В случаите, когато не е налице DXA апаратура, остеодензитометрията на предмишница може да се прилага за предсказване на фрактурния риск, макар и с малко по-слаба предиктивна сила от централната DXA** [445]. Предложен е следният **алгоритъм: „Ако T-score на предмишницата е под –2.0, се стартира лечение; ако е между +1.0 и –2.0, пациентите се насочват към DXA изследване; и ако T-score на предмишницата е над +1.0, фрактурният риск е нисък и не се налагат допълнителни мерки**. Не се препоръчва ползването на предмишницата за мониториране ефекта от прилаганите медикаменти [445].

През ноември 2001 г. британската National Osteoporosis Society излиза със сходно становище по приложението на остеодензитометрията на предмишница [475]. В него са коригирани само **праговете за намеса в алгоритъма за поведение: „Ако T-score на предмишницата е под -2.5, се стартира лечение; ако е между -1.0 и -2.5, пациентите се насочват към DXA изследване; и ако T-score на предмишницата е над -1.0, фрактурният риск е нисък и не се налагат допълнителни мерки**. В свой разбор на консенсуса Patel и сътр. установяват, че ROC кривите на остеодензитометрията на предмишницата, на лумбалните прешлени и проксималния фемур са сходни с площи под кривата от порядъка на 0.760. Те предлагат за диагноза на остеопорозата по измерване на предмишницата да се ползва Т-скор ≤ -2.1, което ще спести понататъшно DXA измерване за сметка на незначително намаление на диагностицираните случаи с висок фрактурен риск [475].

В своя обзорна методологична статия Blake и Fogelman се спират на **сравнението периферна – централна остеодензитометрия** [107]. Те поставят следните принципни въпроси:

1. Коя е дензитометричната техника, която най-добре идентифицира рисковите за фрактура пациенти?

2. Какъв подход към интерпретацията на скеновете осигурява най-добро съвпадение между отделните техники?

3. Има ли значение, че различните техники ще идентифицират различни пациенти като нуждаещи се от лечение?

В обсъждането на тези ключови въпроси авторите подчертават водещата роля на относителния фрактурен риск за едно

стандартно отклонение намаление на КМП. Авторите отчитат, че в сравнение с измерването на проксималния фемур предмишницата дава по-ниски стойности на относителен риск: RR = 1.8 в метаанализа на Marshall и сътр. [398] и RR = 1.4 в Study of Osteoporotic Fractures [149]. Други фактори обаче – цена и удобство за пациента – са причина за масовия възход на периферните техники в звената за първична здравна помощ по света. Авторите заключават, че всяко измерване с RR > 1.5 е способно да стратифицира пациентите в групи с висок, умерен и нисък фрактурен риск [107].

По втория въпрос авторите правят предложение да се ползват специфични прагове на КМП или изчислените скорове, които определят същия 5-годишен фрактурен риск, какъвто и Т-скор на бедрената шийка от -2.5. Алтернативен подход за интерпретация на данните от периферните техники е този, който идентифицира същите пропорции от населението, както и измерването на бедрената шийка [107].

По третия въпрос авторите споделят общото виждане за анализа на корелационните коефициенти, чувствителността и специфичността на периферните методики в сравнение с DXA, но отбелязват, че този подход може да замъгли клиничната значимост на периферните техники [107].

В подобен разбор на данните за периферните остеоденситометрични техники P. Miller признава, че **периферните техники подценяват наличието на остеопения и остеопороза, и свързания с тях фрактурен риск**. Това според него се дължи на различната костна загуба от предилекционните места, както и на различните референтни бази данни [427]. Той предлага използването на стандартизирана КМП. Много интересен е подходът, предлаган от него, за онези жени, чиято КМП на предмишницата е нормална. При възраст над 65 год. той смята, че остеоденситометрията на предмишницата е достатъчно информативна и не се налагат допълнителни измервания. Когато жената е по-млада, наличието на допълнителни рискови фактори би наложило провеждането на централна DXA [432]. Подчертано е и неправилното използване на периферните техники при пременопаузални жени, при които по-ниската КМП не значи задължително повишен фрактурен риск. В своя по-ранна публикация Miller изброява **факторите, които налагат провеждането на централна DXA при нормална**

КМП на предмишницата: намерение за започване на скъпо лечение; анамнеза за фрактури при майката или предшестващи фрактури при изследваната жена; тютюнопушене при високи и слаби жени; заболявания и лекарства, причиняващи вторична остеопороза; повишени маркери на костен обмен [429].

Сравнително неотдавна публикуваният Канадски консенсус по остеопороза не препоръчва ползването на остеодензитометрията на предмишницата като недостатъчно информативна [339]. Вместо нея канадският екип предлага по-широкото въвеждане на мобилни DXA единици, така наречените Osteo Mobile Unit [339].

Остеодензитометрията на предмишницата е сравнително пренебрегната и в един по-ранен консенсус на Международното дружество по клинична дензитометрия (ISCD) [366], но намира отново място в предпоследния консенсус от юли 2003 [363]. **Консенсусната група на ISCD заключава, че класификацията на СЗО за диагноза на остеопенията и остеопорозата не бива да се прилага за други измервания освен тези на 33%-ния радиус**. Периферните техники са признати като полезни за оценка на фрактурния риск и се позволява тяхното приложение за идентификация на лицата, които вероятно нямат остеопороза, както и за започване на лечение, но при условие че са разработени специфични за дадения апарат и дадената популация прагове (cut-offs) на КМП [363]. В рамките на консенсусните публикации на ISCD е включена и разработка на Picard и сътр., сравняваща периферната и централната DXA при диагностиката на остеопенията и остеопорозата [482]. При Т-скор = -2.5 от периферното измерване чувствителността и специфичността за откриване на остеопороза на прешлените или фемура са били 75 % и 85 % за проксималната зона на предмишницата и съответно 42 % и 96 % за дисталната зона. Използването на абсолютни стойности на КМП като праг е подобрило чувствителността и специфичността на 84 % и 79 % за проксималната предмишница – при КМП = 0.703 g/cm^2; и на 90 % и 75 % за дисталната предмишница – при КМП = 0.206 g/cm^2. Най-доброто съотношение на чувствителност и специфичност (приблизително 80/80) е било при прагови стойности на КМП от 0.641 g/cm^2 за проксималната зона на предмишницата и 0.252 g/cm^2 за дисталната [482]. Съчетаването на

двете места на измерване не е повишило значимо достоверността. В заключение авторите смятат, че остеоденситометрията на предмишницата е интересно средство за оценка на риска от остеопороза, но в задължително съчетание с клиничния контекст (рискови фактори, фрактури и т.н.), и то главно там, където не е налице достъпна DXA методика [483].

При обективното разглеждане на мястото на остеоденситометрията на предмишницата е невъзможно да не се отчете фактът, че тя е евтин, достъпен, бърз и свързан с ниско лъчево натоварване на изследваното и изследващото лице метод за определяне на костната плътност.

Цените на апаратурата, на отделното изследване, неговата продължителност и свързаното с него лъчево натоварване са представени в табл. 15.

Остеоденситометрите за предмишница са и единствените, които са лесно преносими и с малки размери. Неслучайно техните продажби заемат второ място на пазара за такава апаратура след DXA и пред ехографските апарати (8th Advanced Course on Osteoporosis, Lyon, Jan. 1999).

Таблица 15. *Сравнение на някои показатели на отделните денситометрични методики*

Методика	Цена на апаратурата в щатски долари	Цена на един скен в щатски долари	Продължителност на изследване в минути	Лъчево натоварване в millirem[c]
SXA/pDXA	20–30 000	40.60[a]–150[b]	1–5	< 1
QUS	10–30 000	42.40[a]–100[b]	1	1–5
DXA	60–130 000	112.60[a]–250[b]	1–2	1–5
pQCT	5–15 000 само за приставка	40.60[a]–300[b]	2–5	~50

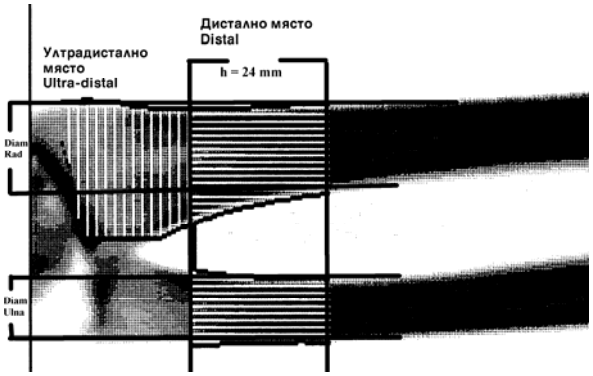
[a] по данни на Американския здравноосигурителен фонд MEDICARE [443]; [b] при липса на реимбурсация; [c] по Shrimpton et al. [549]

В обобщение може да се каже, че SXA и pDXA на предмишницата имат своето сигурно място в диагностиката на остеопорозата и остеопенията, както и в идентификацията на лицата с висок риск от остеопорозни фрактури [518].

Дистално, ултрадистално и проксимално място на предмишницата – проблемът кортикална/трабекуларна кост

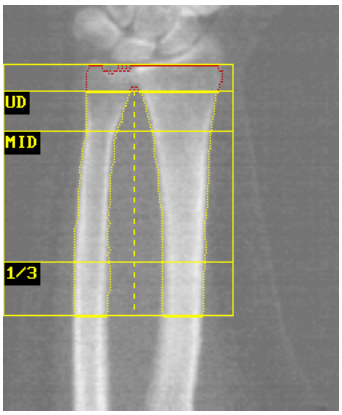
Един от методологичните проблеми на SXA и pDXA на предмишницата се състои в наличието на **различни зони на интерес, съдържащи и различно съотношение трабекулярна/кортикална кост**. Така например апаратите DTX на фирма Osteometer и апаратът Osteoview изследват две места – дистално и ултрадистално (виж фиг. 14), апаратът Hologic QDR 4500 A – три места: проксимално (т.нар. 33 %-но място), ултрадистално и дистално (междинно, mid-distal) (виж фиг. 15), а апаратът pDEXA на фирма Norland – дистално и проксимално (отговарящо на 33 %-но място) [104]. При това апаратът DTX позволява измерване на още едно по-проксимално място – така нареченото ¼-проксимално място (25 %-но място) [468, 469].

Фигура 14. *Зони на интерес от измерването на предмишницата с апарат DTX-100 на фирма Osteometer (собствен материал)*



За съотношението трабекуларна/кортикална кост се съди по анатомични разработки на Schlenker и по-късни оригинални публикации на Nilas и сътр. [459, 535]. Проксималните места на предмишницата съдържат почти изключително кортикална кост и така се различават значимо по състав от прешленните тела и бедрената шийка [459, 535].

Фигура 15. *Зони на интерес от измерването на предмишницата с апарат QDR 4500 на фирма Hologic (собствен материал)*
UD = ултрадистално място, MID = междинна зона, 1/3 = проксимално място



Кортикалната и трабекуларната кост участват неразделно в изграждането на механичните качества на костта, т.нар. bone strength [403]. Съотношението на двата вида кост в отделните части на тялото варира [61] и влиянието на тези 2 съставки е различно в различните кости – прешлени, бедрена шийка, радиус.

Идеята за независимото, но едновременно влияние върху костта на промени в двата компонента – кортикалис и трабекуларис, е залегнала в идеята на Riggs за наличие на ***два типа остеопороза*** – тип 1, или постменопаузална (понятие, въведено от Albright през 1941 г.), и тип 2, или сенилна, остеопороза [516, 517].

Прегледът на литературата показва, че кортикалната и трабекуларната кост *се повлияват различно от физическата активност* [514]. Хранителният *прием на калций* се отразява по-отчетливо на кортикалната кост [591].

Различните възрастови промени в двете костни съставни части на предмишницата и останалите кости са обект на проучване от много автори [216, 309]. Още Riggs [516] установява при 187 доброволки, че до настъпване на менопаузата костна маса се губи само от аксиалния скелет и загубата следва линеен ход. След 50-годишна възраст започва да спада и КМП

на предмишницата, като до 65-годишна възраст тя следва експоненциален ход. От факта, че през целия живот най-много костна маса – 47 %, се губи от прешлените (кост с предимно трабекуларен пълнеж), а най-малко – 30 %, от диафизата на радиуса (почти изцяло кортикална кост), той заключава, че "диспропорционалната загуба на трабекуларна кост от аксиалния скелет е отличителна характеристика на спиналната остеопороза". Mazess [405, 409, 412] установява, че трабекуларната кост започва да се губи твърде рано – някъде между 20- и 40-годишна възраст; с 6 до 8 % на десетилетие. Кортикалната костна маса започва да спада значително по-късно – след 40-годишна възраст с 0,3 % годишно, като след менопаузата загубата ù се ускорява до 9 % на десетилетие. Nilas и Christiansen [458] също смятат, че при жените кортикалната костна маса остава непроменена докъм 50-годишна възраст, докато за трабекуларната те допускат минимален спад преди менопаузата с последващо ускорение след настъпването ù. Хетерогенността на костната загуба от прешлените тела и предмишницата е обект на изследване от Ortolani и сътр. [466]. Те установяват, че загубата на костна маса от гръбнака започва 2-3 год. преди менопаузата, докато на радиуса тя започва едва след менопаузата и е около 2 пъти по-малка. При pQCT на предмишницата Rico и сътр. [513] регистрират същата зависимост за кортикалиса и спонгиозата на радиуса.

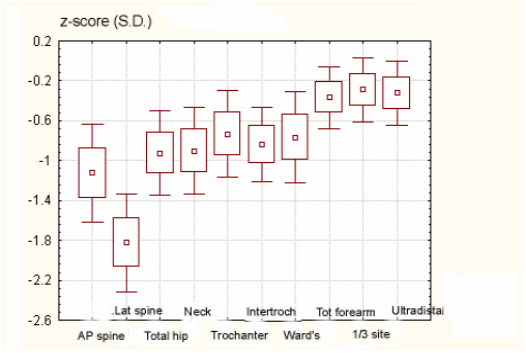
Много автори са изучавали и *различното повлияване на двете костни съставки в хода на някои заболявания*. Seeman и сътр. установяват, че при хиперкортизолизъм се губи предимно трабекуларна кост от прешлените тела, докато компактна кост от радиуса се губи при първичен хиперпаратиреоидизъм, акромегалия и хипертиреоидизъм [544]. Костните промени при различни заболявания са обект на проучване и от българските автори, работещи в областта на дензитометрията. Публикувани са данни за промените при захарен диабет [2, 10-13, 34, 110, 111, 166-168], при синдром на Cushing [1, 39], при хипертиреоидизъм [40, 41]. И според тях загубата при тези заболявания е предимно от трабекуларна кост.

Различното повлияване на двете костни съставки от прилаганите лекарства е предмет на много публикации. Извън съмнение е доминиращият отрицателен ефект на лечението с кортикостероиди върху трабекуларната кост [505, 506]. В

наша разработка бяха изследвани с DXA 32 жени на средна възраст 43.2 ± 12.0 г. със системен еритематоден лупус и дългогодишно лечение с високи дози кортикостероиди (над 10 g кумулативна доза) [127]. За контроли ползвахме 16 жени със SLE на средна възраст 36.1 ± 9.0 г., но нелекувани с кортикостероиди. Двете групи бяха проследени дензитометрично след 2 години. В началото 68.7 % от лекуваните с гликокортикоиди и 18.8 % от контролите имаха остеопороза поне на едно от изследваните места. Най-високи средни Т-скорове бяха установени на предмишницата (-1.03 ± 1.13), последвани от лумбалните прешлени в предно-задна (-1.87 ± 1.46) и латерална проекция (-2.90 ± 1.50). Разликите в изходните Z-скорове на жените, лекувани с кортикостероиди, са показани на фиг. 16 поотделно за изследваните места.

Намалението на КМП беше пропорционално на трабекуларното съдържимо на отделните зони на интерес. При лекуваните с гликокортикоиди прешленните тела в латерална проекция губеха по 5.54 % от КМП годишно, проксималният фемур – 3.59 % годишно, а предмишницата – 0.33 %. Контролите загубиха само 1.30 % от КМП на лумбалните прешлени в латерална проекция и 1.02 % в предно-задна проекция, 0.83 % от проксималния фемур и 0.11 % от предмишницата. Това ни позволи да направим извода, че **при лечение с кортикостероиди основната цел на дензитометричния контрол са богатите на спонгиоза зони на интерес** [127].

Фигура 16. *Различия в Z-скоровете на лекуваните с кортикостероиди пациентки със SLE по зони на интерес (собствени данни)*



За съжаление, въпреки немалкото съдържание на трабекуларна кост, дисталната предмишница не реагира съществено към антирезорбтивното лечение с повишение на КМП. Показателно е проучване с Alendronate, при което най-ниските промени в КМП са наблюдавани именно на дисталния радиус – около 1-1.5 % (под най-малката значима разлика, Least Significant Change) в сравнение с лумбалните прешлени и проксималния фемур [122].

Различните механични свойства на трабекуларната и кортикалната кост определят **хетерогенността на фрактурните синдроми** при постменопаузалните жени [481]. *Жените с ниска трабекуларна костна плътност са заплашени от вертебрални фрактури* (прешленните тела са с предимно трабекуларен пълнеж), а *тези с ниска плътност на кортикалиса – от фрактури на фемура.*

За **отчитане приноса и повлияването на КМП поотделно за кортикалиса и спонгиозата могат да се приложат принципно два подхода: 1) изследване на зони на интерес с различен състав; и 2) изчисляване поотделно на кортикална и трабекуларна КМП**.

Познаването на тази хетерогенност на костния състав и КМП е накарало редица автори да въведат различни зони на интерес на предмишницата. Първи опит за въвеждане на **ултрадистално място** на предмишницата правят Awbrey и сътр. [71]. Те развиват зона на интерес в радиуса, дистална спрямо точката, в която улната и радиусът отстоят на 8 mm един от друг. Това ултра-дистално място на предмишницата съдържа между 50 % и 60 % трабекуларна кост [459, 497]. Техният подход се доразвива от Ravn и сътр., които разработват още подистална зона на интерес на предмишницата с около 65 % трабекуларен пълнеж [498]. Тази зона се намира дистално на точката, в която улната и радиусът отстоят на 5 mm един от друг, и включва и двете кости. Изследователите прилагат 3 вида антирезорбтивно лечение: Alendronate, Ibandronate, ХЗЛ, за период от средно 2 години. При това отговорът на КМП на предложеното ултрадистално място е бил сходен с този на прешлените и фемура [498].

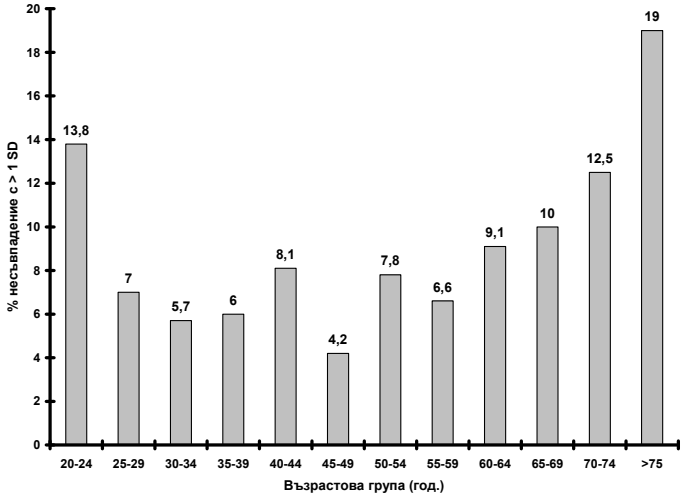
Наличието на няколко зони на интерес в дисталната предмишница дава материал на изследователите за търсене на предимства на една или друга зона в оценката на фрактурния риск и промените в КМП [216, 309, 341]. В една сравнително ранна разработка Price и сътр. сравняват три зони на интерес

в предмишницата – ултрадистална, дистална и проксимална, при 360 здрави жени, от които 210 са постменопаузални [493]. Те установяват, че най-ранна и най-бърза е постменопаузалната костна загуба на ултрадисталното място. По отношение на идентификацията на жените с преживяна фрактура при минимална травма авторите не намират предимство за една или друга зона [493]. При подобна разработка Forsmo и сътр. обобщават данните на 1652 постменопаузални жени, участвали в проучването Nord-Trøndelag Health Survey Study [205]. Те намират корелация между анамнезата за хистеректомия и приема на алкохол и ултрадисталната КМП, но не и с дисталната КМП. С останалите величини – тегло, възраст, брой раждания, са корелирали плътностите и на двете места [205]. Ефектът на физическата активност върху КМП на трите зони на интерес в предмишницата е бил изследван при тенисисти [178]. При това изследователите сравняват КМП, КМС и скенираната площ на двете предмишници и установяват, че повишението на КМП е най-голямо на ултрадисталния радиус, като то е най-вече за сметка на повишаване на КМС, с минимална промяна в скенираната площ. Така авторите стигат до извода, че кортикалната и трабекуларната кост реагират различно на механично натоварване – кортикалната увеличава основно обема си (размерите), докато трабекуларната – плътността си [178].

Наличието на поне две зони на интерес на дисталната предмишница поставя чисто методологични проблеми за тяхното използване. Martin и сътр. си задават въпроса дали дисталното и ултрадисталното място са взаимозаменяеми [399]. Те измерват КМП на предмишницата на 43 възрастни жени със SXA и намират добри корелации между КМП на двете зони на интерес – между 0.84 и 0.91. Така те заключават, че **за диагностични нужди двете зони могат да се ползват като взаимозаменяеми, но прогностичната стойност на всяка една от тях остава неясна** [399].

В наша разработка, посветена на проблема дистално/ултрадистално място на предмишницата, обобщихме данните на 2348 жени на възраст от 20 до 83 год., изследвани със SXA на апарат DTX-100 [122]. Т-скоровете бяха изчислени при ползване на собствена, българска, референтна база данни. В 7.7 % от случаите разликата между Т-скоровете на дисталното и ултрадисталното място надхвърляше едно стандартно отклонение (фиг. 17).

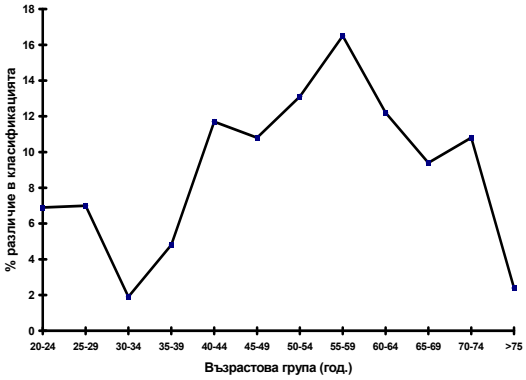
***Фигура 17**. Проценти на несъвпадение с поне 1 стандартно отклонение между КМП на дистално и ултрадистално място на предмишницата в различните възрастови групи (собствени данни)*



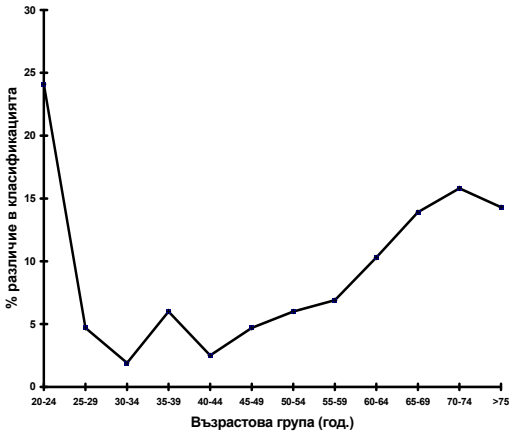
Диагностичното несъвпадение между двете зони на интерес засегна класифицирането на 19.3 % от жените. Различната класификация на жените в зависимост от изследваното място бе по-подчертана във възрастта след 60 или преди 25 год. [122]. За тези възрастови групи е характерно и че според дисталното място повече жени биха били класифицирани като остеопоротични в сравнение с ултрадисталното място. На фиг. 18 и 19 са показани процентът случаи на категоризиране с една категория надолу или нагоре, ако вместо дисталното се измерва стандартно ултрадисталното място.

Описаните по-горе различия отдадохме на факта, че дисталното място на предмишницата отразява по-добре промените в кортикалната кост – сенилната остеопороза и натрупването на костна маса в юношеството, докато ултрадисталното място описва по-добре промените в трабекуларната кост – под влияние на метаболитни и хормонални фактори (например менопаузата).

Фигура 18. *Проценти на класифициране в по-ниска категория (например остеопороза вместо остеопения или остеопения вместо норма) в различните възрастови групи при използване КМП на ултрадисталното място на предмишницата вместо на дисталното (собствени данни)*



Фигура 19. *Проценти на класифициране в по-висока категория (например остеопения вместо остеопороза или норма вместо остеопения) в различните възрастови групи при използване КМП на ултрадисталното място на предмишницата вместо на дисталното (собствени данни)*



В наша по-ранна разработка показахме, че ранната менопауза се асоциира с понижаване на КМП на ултрадисталното място, което превишава това на дисталното място средно трикратно [14, 26]. Затлъстяването се асоцииращe с повишаване на КМП на двете места, но повишението беше по-изразено на ултрадисталното място [26]. Изразено в проценти, повишението на КМП при 121 **жени със затлъстяване в сравнение с контроли на същата възраст бе 104.7 % на дисталното място, 109.7 % – на ултрадисталното място, 102.5 % – на чистата кортикална кост и 116.0 % – на чистата трабекуларна кост**.

Промените поотделно в кортикалната и трабекуларната КМП могат да бъдат изследвани с **pQCT**. Естествените промени в костната маса под влияние на възрастта и менопаузата са били обект на няколко проучвания [244, 270, 587]. Hernandez и сътр. прилагат pQCT на радиуса при 53 жени с естествена менопауза и 28 жени с овариектомия [270]. За бърза костна загуба те приемат граница от над 2.5 % годишно. Така те установяват, че трабекуларната КМП класифицира 43 % от жените с естествена менопауза и 42.7 % от овариектомираните като такива с бърза костна загуба. При използване на кортикалната КМП 45 % от жените с естествена менопауза и само 28.4 % от овариектомираните биха били определени като такива с бърза костна загуба [270]. С това авторите доказват доминиращата загуба на трабекуларна кост при ранна менопауза. В по-късна своя разработка същият екип предлага въвеждането на T-скорове на трабекуларния и кортикалния компонент, по аналогия на стандартната двуразмерна остеодензитометрия [269]. Tsurusaki и сътр. изследват 318 здрави доброволки, 58 жени с остеопороза и фрактури, и 84 пациентки с различни заболявания, повлияващи костната маса [587]. Менопаузата, аменореята и приемът на кортикостероиди са водели до ускорена загуба на трабекуларна кост, докато бъбречната остеодистрофия е засягала главно кортикалиса. Първичният хиперпаратиреоидизъм е засягал и двата костни компартимента [587]. Продължава интересът към отчитане с pQCT на костните промени в дисталния радиус при различни ситуации – anorexia nervosa [434] или спортуване [384].

Идеята за кортикалната и трабекуларната кост като два независими компартимента залегна в **наша оригинална идея за**

разделно изчисляване на КМП на спонгиозата и компактата [14, 22]. Принципът на метода се състои в това, че **костта се разглежда като смес от 2 чисти компонента в определени съотношения**. Това от своя страна позволи построяването на система от **2 уравнения с 2 неизвестни** – "чистата" КМП на трабекуларната и на кортикалната кост. Известните величини бяха процентите на участие на двата вида кост в състава на общата смес (те се превръщат в коефициенти пред неизвестните величини) и общата КМП на двете смесени кости (на дистално и ултрадистално място) [14, 22]. Абсолютната ("чиста") КМП на кортикалиса бе означена като Cort., а тази на трабекуларната кост – като Trab. Общата КМП на дистално място бе означена като Distal BMD, тази на ултрадистално място – като Ultra BMD. С "a"и "b" се означиха дяловите участия на кортикалната и трабекуларната кост на дисталното място, а с "c" и "d" – тези на ултрадисталното място.

Първото уравнение (за дисталното място) изглеждаше така:

a x Cort. (g/cm^2) + b x Trab. (g/cm^2) = Distal BMD (g/cm^2) (1)

Второто уравнение (за ултрадисталното място) изглеждаше така:

c x Cort. (g/cm^2) + d x Trab. (g/cm^2) = Ultra BMD (g/cm^2) (2)

Като решихме по принцип тази система, получихме оригиналните ни формули за определяне на кортикална и трабекуларна равнинна КМП.

$$\textbf{Cort. BMD } (g/cm^2) = \frac{d \times \text{Distal BMD} - b \times \text{Ultra BMD}}{a \times d - b \times c} \quad (3)$$

$$\textbf{Trab. BMD } (g/cm^2) = \frac{a \times \text{Ultra BMD} - c \times \text{Distal BMD}}{a \times d - b \times c} \quad (4)$$

Резултатите се измерват в грам минерално вещество на единица площ и представляват изчислена планиметрична (а не обемна) КМП на трабекуларната и кортикалната кост на предмишницата.

С тези, създадени от нас, формули става възможно поотделното изчисляване на КМП на двата вида кост на дисталната предмишница при всяко изследвано лице. Те позволяват за изчисления на диференцираната КМП при различни съотно-

шения на кортикалната и трабекуларната кост, които се въвеждат като цифрови коефициенти. Формулата описва общия случай, което я прави приложима и за други зони на интерес.

В първоначалната ни разработка за определяне на процентното участие на двата вида кост (коефициентите в уравненията) ползвахме данните на редица автори, работили в областта на SPA и SXA. Kelly и сътр. [337] и Borg и сътр. [119] смятат, че дисталното място съдържа 85 % кортикална и 15 % трабекуларна кост. Според Borg и сътр. [119] ултрадисталното място съдържа 45% кортикалис и 55% трабекуларна кост. Rey и сътр. [507] смятат, че съотношението на дистално място е 75/25, а на ултрадистално място – 35/65 в полза на кортикалиса. Публикувани са и по-нови данни за съотношенията в различните зони на интерес [496]. Така въз основа на данните на преобладаващата група автори ние приехме съотношение от 75/25 в полза на кортикалиса на дисталното място и 65/35 в полза на трабекулариса – на ултрадисталното [14, 22].

Въз основа на тези допускания стана възможно да се изградят референтни бази данни за разделната кортикална и трабекуларна КМП на предмишницата въз основа на група от 418 здрави жени и да се изследва влиянието на затлъстяването (121 жени) и ранната менопауза (62 жени) поотделно върху двата компонента [14]. В подгрупата на жените със затлъстяване установихме, че средното повишение на КМП спрямо връстничките им от контролната група е 116 % при трабекуларната кост и само 102,5 % – при кортикалната. Следователно средното повишение на трабекуларната КМП надвишаваше почти 7 пъти това на кортикалната (16 % спрямо 2,5 %), а абсолютната разлика между двете бе средно около 13,5 % [14, 26]. Годишната костна загуба от кортикална и трабекуларна кост при жените със затлъстяване бе съизмерима с тази на връстничките им от контролната група здрави жени, но по отношение на трабекуларната кост е изтеглена напред във времето. С метода за разделно определяне на КМП на кортикална и трабекуларна кост открихме, че при жените с ранна менопауза понижението на КМП е главно за сметка на трабекуларната, макар че е намалена и кортикалната КМП (средно 27,5 % при трабекуларната срещу средно 9,7 % при кортикалната). Между 45- и 54-годишна възраст годишният спад на кортикалната и трабекуларната КМП надвишаваше този при здравите постменопаузални жени на същата възраст [14].

В по-нататъшна разработка доусъвършенствахме метода, като: 1) коригирахме процентите за съотношенията трабекуларна/кортикална кост на 55/45 за ултрадисталното място и 15/85 – за дисталното място [125]. Освен това в уравненията се влагаха данни само за радиуса, за да се избегне усредненото, идващо от двуразмерността на скенираните площи от радиуса и улната [125].

Обемна костна плътност на предмишницата. Проблемът за третото измерение при двуразмерната рентгенова абсорбциометрия

SXA и DEXA извършват само *двуизмерно скениране*. Получените образи са планиметрични, разположени в една равнина и затова стойностите на КМП се представят в грамове минерално вещество в единица площ (грам на квадратен сантиметър). Това е т.нар. **“равнинна КМП” (areal BMD).**

По литературни данни **обемната костна плътност, ОКП,** има профил, различен от този на стандартната КМП, и според повечето автори предлага някои предимства. Prentice и сътр. [526] обръщат внимание на факта, че *стандартната равнинна КМП не отчита дебелината (дълбочината) на костта*. Костното минерално съдържание, КМС, скенираната площ и дебелината на костта не растат пропорционално при промяна на нейните размери. Затова според тях *равнинната проекция надценява КМП при едри и пълни индивиди и я подценява при дребните и слабите лица*. Faulkner и сътр. [196] също смятат, че *равнинната КМП надценява разликите между отделните възрасти и полове*, тъй като тя не отчита изцяло възрастовите и половите различия в размерите на костта. Според тях въвеждането на ОКП прави изследването независимо от пола и възрастта. Авторите съобщават, че засега не е ясно дали това ще подобри диагностичната чувствителност и специфичност.

Влиянието на телесните размери върху КМП заляга и в някои по-съвременни изследвания. Голям обзор на процедурите за „нормализация” на двуразмерните данни за КМП публикуват Nielsen и сътр. [456]. При 1625 постменопаузални жени те установяват, че измежду антропометричните величини телесната повърхност е била параметърът с най-голямо влияние върху равнинната КМП. За премахване на неравномерностите в КМП авторите предлагат разделяне на КМС на телесната

повърхност или разделяне на КМП на квадратния корен на телесната повърхност [456]. Така те смятат да преодолеят свръхдиагностицирането на остеопорозата при дребните хора и недиагностицирането ù при едрите индивиди.

Хърватски изследователи измерват КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур на 541 доброволци от двата пола и изчисляват ОКП по формулата ОКП = равнинна КМП/√ скенирана площ [151]. По този начин изследователите намаляват зависимостта на КМП от ръста и теглото.

Публикувани са и данни за значението на *ОКП при изследване на бързо растящата кост – при деца и юноши*. Cowell и сътр. твърдят, че при деца с равнинната КМП на радиуса и фемура не може да се различи нарастването на костта в диаметър от нарастването на минералното вещество в единица обем [146]. Според тях ОКП има предимството, *че не зависи от растежа и възрастта.*

В литературата има данни за изчисляване на ОКП въз основа на равнинната КМП при дензитометрия на прешленните тела и бедрената шийка. Резултатите от тях са противоречиви, но много интересни.

Изчисляване на обемната костна плътност на прешленните тела въз основа на равнинни проекции, получени с двойноенергийна рентгенова (или фотонна) абсорбциометрия, DXA (DPA)

Част от авторите разглеждат прешленното тяло като паралелепипед [299, 411] а други – като елипсоиден цилиндър [478, 576]. Ползвайки предно-задната и латералната проекция с DEXA, те изчисляват хипотетична обемна костна плътност.

В своя пионерска разработка Mazess и сътр. доказват, че с въвеждането на ОКП на прешленните тела намалява зависимостта на КМП от телесните размери [411]. 21 % от вариацията на КМС и 15 % от тази на двуразмерната КМП е била асоциирана с телесното тегло, но за ОКП коефициентът е бил само 8 %. Най-добра възпроизводимост е имала равнинната КМП (0.5 %), следвана от ОКП (0.7 %). Авторите заключават, че за клинични цели е достатъчно измерването на равнинна КМП [411]. Jergas и сътр. установяват, че така изчислената обемна костна плътност на прешленните тела не зависи от ръста и телесното тегло и по-тясно корелира с наличието на вертебрални фрактури при сравнение със стандартната рав-

нинна КМП [299]. Peel и Eastell твърдят, че изчислената обемна костна плътност спада по-бързо с възрастта от стандартната и е значително понижена при индивидите с доказана остеопороза [478]. Peel и Eastell смятат, че диагностичната стойност на изчислената ОКП на прешленните тела не надхвърля тази на стандартните равнинни проекции.

Съвременната DXA позволява изчисляване на ОКП на лумбалните прешлени въз основа на техните размери и КМС, измерени в предно-задна и латерална проекция. Верността на изчисленията е проверена в експеримент с трупни прешлени, чието калциево съдържание е измерено след DXA посредством изгаряне [527]. Така се установява, че стандартната DXA подценява с 14 % КМС в предно-задна проекция и с 12 % истинската ОКП [573]. Корелацията между стандартната DXA и измерените величини е била много добра (r = 0.979-0.992) [527].

Китайски учени измерват равнинна КМП и ОКП на лумбалните прешлени и изчисляват редица структурни и биомеханични величини, с които те обясняват расовите и половите различия в чупливостта на прешлените при китайците и кавказците [176]. Те показват, че и при двете раси жените имат по-малък обем на прешлените от мъжете, но сходна ОКП. Същото доказват при сравнение на индивиди от китайската и кавказката раса. Половите и расовите различия те отдават главно на различната скорост на периостално отлагане на нова кост [176].

Изчисляване на обемната костна плътност на бедрената шийка

Авторите разглеждат бедрената шийка като цилиндър [94, 114]. Lu и сътр. [390] съобщават, че изчислената ОКП на бедрената шийка не се влияе от възрастта и телесното тегло, а само от ръста. Cowell и сътр. [146] съобщават, че изчисляването на ОКП дава на изследователя нова перспектива, друг зрителен ъгъл за изследване на костта независимо от възрастта и телесното тегло. Това предимство е особено явно при индивиди с големи различия в телесните пропорции. Според Cummings и сътр. [150] обаче въвеждането на ОКП не подобрява предсказването на риска от бедрени фрактури.

ОКП на бедрената шийка е обект на съвременно проучване на австралийски екип [597]. Той сравнява представители на

китайската и кавказката раса и установява, че ОКП на фемура е сходна при двете раси, но по-голямата издръжливост на костите на кавказките се дължи на по-широка и по-дълга бедрена шийка, с по-голям вътрешен кортекс [597].

Обемна костна плътност на дисталния радиус, измерена с периферна компютърна томография (pQCT)

pQCT е единственият дензитометричен метод на предмишницата, който *измерва директно ОКП*. Публикувани са възрастови криви за ОКП на радиуса [525, 598]. Промените в ОКП на кортикалната и трабекуларната кост са предмет на редица проучвания. T. Fujita показва с pQCT, че двете ОКП се влияят различно при често срещани клинични ситуации, като хипоестрогенизъм, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, лечение с кортикостероиди [213].

Изследванията с pQCT също подчертават ролята на размерите на костите за измерването на КМП. Specker и сътр. сравняват данните на живеещи в градове (заседнал живот) и села (голяма физическа активност) индивиди и установяват, че тези, живеещи извън градовете, имат по-високо КМС и по-голяма площ на костите [562]. Крайният резултат от тези различия е била по-голяма механична издръжливост на костите на предмишницата на живеещите извън урбанистичната среда [562].

Липсваха данни в литературата при дензитометрията на предмишницата да са правени успешни опити за превръщане на двуизмерните в триизмерни резултати, т.е. на площта в обем и на планиметричната в обемна КМП (volumetric BMD). Това ни накара да разработим **собствен оригинален модел за изчисляване на ОКП на предмишницата** [14, 22, 126].

Разработеният от нас метод за изчисляване на ОКП се основава на допускането, че радиусът и улната имат цилиндрична форма в дисталната (8-милиметрова) зона на интерес.

Обемната костна плътност се измерва в грамове минерално вещество в единица обем кост (g/cm^3). За изчислението ù е достатъчно да се знае КМС и обемът, в който е измерено то.

$$\text{ОКП (g/cm}^3\text{)} = \frac{\text{КМС (g)}}{\text{изследван обем (cm}^3\text{)}} \qquad (7)$$

При дензитометрията с DTX-100 софтуерът предоставя данни за КМС в изследвания отрязък. Оригиналното в нашия метод е определянето на изследвания обем въз основа на площта на сечението му в равнината на скениране. Приехме, че изследваната площ има приблизително правоъгълна форма (фиг. 14). Дългата страна на този правоъгълник е с дължина 2,4 cm (задава се автоматично от софтуера) и отговаря на височината на изследвания цилиндър. Късата му страна, която представлява и диаметър на основата на цилиндъра, следователно е равна на площта, разделена на дължината на дългата му страна, т.е. радиусът на основата на цилиндъра е

r = (площ / 2.4) / 2. **(8)**

Обемът на един цилиндър е равен на произведението от лицето (cm^2) на неговата основа (π x r^2, където r е радиусът) и височината (cm) му (h), т.е.

Vol. = π x r^2 x h (cm^3) **(9)**

Оттук изследваният обем на дистално място е равен на:

Vol = π x $[(площ / 2.4) / 2]^2$ x h (cm^3) **(10)**

Като заместихме h с неговата цифрова стойност – 2.4 cm, в горната формула, се получи:

Vol = (π x $площ^2$) / 9.6 **(11)**

Като заместихме обема във формула (7) със стойността от формула (11) и π се замести с приближеното си цифрово значение – 3.14, се получи следната *оригинална формула за изчисляване на ОКП*:

$$\text{ОКП (g/cm}^3\text{)} = \frac{\text{КМС (g) x 9.6 (cm)}}{\text{3.14 x площ}^2\text{ (cm}^2\text{)}^2} \qquad \textbf{(12)}$$

Получената ОКП е **косвена, т.е. не е измерена директно**, както това става с pQCT.

Тези изчисления позволиха да се изградят референтни бази данни за ОКП на предмишницата въз основа на група от 418 здрави жени и да се изследва влиянието на затлъстяването (121 жени) и ранната менопауза (62 жени) поотделно върху двата компонента [14, 126]. Стойностите на ОКП при жените със затлъстяване бяха само леко повишени в сравнение със здравите им връстнички – средно 103.3 % за радиуса и 101.3 % за улната. С метода за изчисляване ОКП се установи, че при жените с ранна менопауза тя също е намалена – средно с

11-12%. При това намалението на ОКП на радиуса и улната бе еднакво [14, 126].

В заключение, предложените от нас два оригинални метода (разделна костна плътност на компакта/спонгиоза и ОКП на радиус/улна) позволяват да се добие една допълнителна перспектива от стандартните дензитометрични данни. Първият метод прави възможно ранно откриване на промените в изолиран компартимент при клинични ситуации, които повляват предимно него. Вторият метод позволява изглаждане на различията в равнинната КМП, дължащи се на различните размери на тялото и костите (различни раси, полове, възрастови групи).

Тежестта при клиничната интерпретация на резултатите от остеодензитометрията на предмишницата следва да пада върху оценката на фрактурния риск [401].

В Приложение 2 са изброени **периферните остеодензитометри** (абсорбциометри), **одобрени** за клинична употреба **от Американската Food & Drug Administration (FDA) до началото на 2004 г.**

КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА ПЕТНА КОСТ И ДИСТАЛЕН РАДИУС

Количественият ултразвук, QUS (Quantitative Ultrasound) е методика, която преживя стремително развитие през последните 20 год. Създадена в началото на 80-те години на XX век, тя дълго време не отговаряше на изискванията на съвременната клинична практика. През 90-те години, с въвеждането на нови апарати и софтуер, започна бурното изучаване на измерваните с QUS величини и тяхната връзка с параметрите на остеопорозата – фрактурите и понижената КМП. В момента това е ниша, в която непрекъснато се появяват нови апарати, усъвършенстват се принципите на измерване и, съвсем естествено, се провеждат многобройни проучвания.

Изключително важно е да се осъзнае фактът, че QUS не измерва КМП, а определени биофизични качества на костта, които нямат пряко отношение към нейното калциево съдържание. В общия случай QUS измерва две основни величини – скорост на звука, SOS (Speed of Sound, sound velocity, в m/sec) и широколентово затихване на звуковия сигнал, BUA (Broadband Ultrasound Attenuation, в dB/MHz) [99]. **Първата величина (SOS, или VOS) отразява еластичния модул на костта и непряко – нейното калциево съдържимо, докато за втората (BUA) се допуска**, че **отразява и броя, разпределението и анизотропността на костните гредички, т.е. костната микроархитектоника**.

В някои апарати софтуерът придава на двете величини определена тежест и ги комбинира в една-единствена, наричана по различен начин – **Stiffness index (например в апарат Achilles) или QUI (в апарат Sahara)**. Така комбинираната величина представлява **най-добро приближение между измерваните с QUS скорост и затихване на звука и истинската КМП или фрактурния риск**.

Разглеждането на мястото на QUS в диагностиката на остеопорозата и оценката на фрактурния риск изисква преглед на литературата по няколко основни въпроса:

1. QUS и прогноза на фрактурен риск (прогностична стойност)
2. QUS и КМП (диагностична стойност)

3. QUS – възпроизводимост на резултатите и мониториране на промените в костта

4. QUS – общи методологични проблеми.

От друга страна, един такъв обзор може да съдържа две части – обща, която отговаря на тези въпроси, като ползва огромния сбор данни за QUS въобще; и специална част, която разглежда приложението в клиничната практика на сертифицирани и международно утвърдени апарати за QUS.

До началото на 2004 г. FDA е сертифицирала за клинична употреба редица апарати за QUS (виж Приложение 3).

Сред най-популярните в САЩ и Европа са следните видове апарати за QUS: Hologic Sahara (на фирма Hologic, Bedford, USA), Lunar Achilles (на фирма GE Medical, Madison, USA), DTU-one (на фирма Osteometer Meditech, USA), Sunlight Omnisense (на фирма Sunlight Ltd, Beth, Israel), UBIS-5000 (на фирма DMS, France), McCue CUBA Clinical (на фирма Norland) [99, 443]. На три от тях (Hologic Sahara, Lunar Achilles, Sunlight Omnisense), които са и най-широко ползваните у нас, ще бъде посветена втората, специална част на литературния обзор за мястото и ползата от QUS в ежедневната клинична практика.

QUS – общи положения

QUS и риск от фрактури

Още с утвърждаването на QUS като валидна методика в диагностичния арсенал на остеолога изследователите насочват интереса си между връзката на измерените биофизични величини (SOS и BUA) и фрактурния риск на важните предилекционни за счупвания места [614]. Огромен е броят на проучванията, посветени на тази проблематика.

Glüer и сътр. сравняват относителния риск за поява на каквито и да е било фрактури на всяко намаление с едно стандартно отклонение на КМП и ултразвуковите параметри [225]. Те обобщават данните на 4698 жени на възраст над 69 год. с общо 1363 преживени фрактури и установяват, че относителният риск (odds ratio – OR) за фрактури е бил 1.5 (1.4–1.7) за едно стандартно отклонение намаление на BUA и 1.6 (1.4–1.7) – за намаление на КМП. По отношение на бедрените фрактури относителният риск е бил 1.9 (1.5–2.4) за едно стандартно отклонение намаление на BUA и 2.6 (2.0–3.4) – на КМП. Чувствителността и специфичността на ултразвуковите параметри и

КМП за откриване на лицата с фрактури са били сходни. Така авторите правят извода, че **BUA и КМП са асоциирани по независим начин с риска от фрактури и че съчетаното им използване ще повиши чувствителността и специфичността** [225]. Подобен извод за способността на BUA да предсказва точно и независимо от КМП фрактурния риск правят и Bauer и сътр., които прилагат QUS на петна кост с апарат Walker-Sonix, SXA на петна кост с апарат Osteoanalyzer и DXA на проксимален фемур с апарат Hologic QDR 1000 [83]. Тяхното изследване обхваща 6189 жени на възраст над 65 год. и регистрира относителен риск (relative risk, RR) от бедрени фрактури 2.0 (1.5–2.7) за едно стандартно отклонение намаление на BUA. Подобен относителен риск се намира и за КМП на проксималния фемур. Интересното в това проучване е, че дори и след стандартизация по стойностите на КМП BUA продължава да показва повишения риск от феморални фрактури [83]. Особено силна е била асоциацията с интертрохантерните фрактури. Трето подобно проучване е това на Schott и сътр., които прилагат QUS на петна кост с апарат Achilles при 43 жени с преживени фрактури на бедрената шийка и 86 здрави контроли на същата възраст [538]. Оригиналното е приложението на анализ на площта под ROC кривите (0.77 за BUA, 0.74 за SOS и 0.78 за Stiffness) и определяне на оптималното съотношение чувствителност/специфичност на методиката (97-98 dB/MHz за BUA и 59-62 % за Stiffness) [538]. Друго голямо проучване обхваща 5662 жени на средна възраст 80.4 год. от проспективното проучване EPIDOS [254]. Изследователите съобщават, че по отношение на бедрените фрактури относителният риск е бил 1.9 (1.6–2.4) за едно стандартно отклонение намаление на КМП, 1.7 (1.4–2.1) на SOS; и 2.0 (1.6–2.4) за BUA. Така те решават, че **QUS може да идентифицира възрастните жени, изложени на риск от фрактури на проксималния фемур**, а съчетаното приложение на DXA и QUS би позволило идентификация на най-високо и най-ниско рисковите измежду тях [254].

Асоциацията на ултразвуковите величини с риска от фрактури играе ключова роля при първоначалната оценка на въвежданите в практиката апарати за QUS. Така например Не и сътр. оценяват способността на апарата Sahara да идентифицира жените с преживени фрактури на проксималния фемур

[264]. Те намират умерени корелации от r = 0.28 до r = 0.44 между величините, измервани с QUS и КМП от DXA. OR за дискриминацията на фрактурите е бил от порядъка на 2.7 до 3.2, а площите под ROC кривите – 0.75 до 0.78 [264].

Голям анализ на данните от проучването EPIC Norfolk прави в светлината на QUS и фрактурния риск L. Barclay [77]. Тя обобщава данните на 14 824 лица на възраст 42–82 год. и регистрира удвояване на относителния риск от фрактури на проксималния фемур за всяко едно стандартно отклонение спад на BUA [67]. Разграничаване на индивидите със и без фрактури на проксималния фемур е възможно въз основа на QUS и при мъже [184, 235]. Интересното е, че един и същи изследователски екип потвърждава валидността на QUS за дискриминиране на индивидите с фрактури на фемура поотделно при мъжки и женски популации [184, 185]. С разпространението на по-новата линеарна техника за QUS на радиуса, тя също е подлагана на критична оценка от гледна точка на фрактурния риск [606]. Weiss и сътр. изследват с апарат Omnisense 50 жени с преживени фрактури на проксималния фемур и 130 контроли без предшестващи фрактури и намират площи под ROC кривата за SOS от 0.79 и OR за повишение на фрактурния риск с 1.92 пъти за всяко стандартно отклонение намаление на SOS [606].

Голяма част от цитираните резултати са получени в рамките на мултицентрови международни проучвания при спазване на оттренирани процедури и ясен протокол за действие. Не такъв е случаят обаче в ежедневната клинична практика. Ето защо някои изследователи обобщават данни именно от стандартни звена за остеодензитометрия. Lopez-Rodriguez и сътр. анализират работата на такова клинично звено, ползващо апарати Sahara (QUS) и Hologic QDR 1000 (DXA) на фирма Hologic [389]. Обобщени са данните за 300 произволни пациенти. Праг на Т-скора на комбинирания QUS индекс, QUI, ≤ -1.5 е показал 68.9 % чувствителност и 64.7 % специфичност за идентифициране на лицата с фрактури; и 64.9 % чувствителност и 74.1 % специфичност за идентифициране на лицата с остеопороза според критериите на СЗО. Праг на Т-скора на комбинирания QUS индекс, QUI, ≤ -1.5, се е асоциирал с OR за фрактури от 2.56, докато праг на Т-скора на КМП от DXA ≤ -2.5, се е асоциирал с OR за фрактури от 3.58. Авторите оценяват

DXA и QUS като сходни по предсказващата си сила методики по отношение на фрактурния риск [389].

Рутинната клинична практика поставя на дневен ред и редица други интересни въпроси. Един от тях е **за какъв период от време след изследването е валиден относителният фрактурен риск, определен с QUS**. На този въпрос отговарят Hans и сътр., които обработват данните от проучването EPIDOS, обхванало 5898 бели жени на възраст над 75 год. [251]. Те установяват, че предсказването на фрактурите на проксималния фемур въз основа на Stiffness index (апарат Achilles) е останало валидно за период от 7.5 год. след измерването, а предсказването на ниската КМП на бедрената шийка е изчерпило възможностите си след 10 год. [251]. В друга своя подобна работа същият екип търси зависимост между изтеклото от фрактурата на проксималния фемур време и способността на апарати за QUS на петна кост Achilles (суха технология) и UBIS (технология с водна баня) да идентифицират лицата с такива фрактури [256]. Авторите намират **промяна в способността на QUS на петна кост да идентифицират лицата с такива фрактури спрямо нарастване времевия интервал, която е в полза на сухата технология** [256].

Редица проучвания се спират на другия интересен въпрос – **коя технология за QUS да предпочетем, и то за коя възрастова група** [353, 539]. Сравнение на три различни методики за QUS дава предимство на измерванията на петната кост спрямо фалангите на пръстите на ръцете [353]. Много интересен е въпросът за възрастта на изследваните с QUS жени, който разглеждат Schott и сътр. в проспективно проучване, обхванало 7598 жени на възраст над 75 год. [539]. Те установяват, че КМП предсказва по-добре от ултразвуковите параметри фрактурния риск при жени под 80-годишна възраст, но не и при най-възрастните. Така те заключават, че при пациенти над 80-годишна възраст за прогноза на фрактурния риск е все едно коя технология ще приложим – QUS или DXA [539].

В обобщение, **налице са значими и възпроизводими данни, подкрепящи ползването на QUS за прогноза на фрактурния риск**. Някои автори дори предлагат **съчетаното използване на QUS и DXA за най-пълна оценка** на фрактур-

ния риск [210]. Това е така, защото се натрупват данни за независима от КМП асоциация на параметрите от QUS и фрактурния риск при жените [432]. Други предлагат **ползването на данните от QUS като клиничен рисков фактор с особена тежест** [218]. И най-сетне, натрупват се данни за връзка между **ниските ултразвукови параметри на костта и високата смъртност**, дължаща се отчасти и на остеопорозни фрактури [84].

QUS и КМП

Съвсем естествено е да се търси **връзката между биофизичните параметри на костта, измерени с QUS, и КМП, измерена с рентгенова абсорбциометрия**, **тъй като и двата вида величини имат връзка помежду си и независимо една от друга – и с фрактурния риск**. Също така естествено е да се предполага най-силните корелации между QUS и КМП да се откриват на места, измервани с двата метода. Така например, Salamone и сътр. прилагат SXA и QUS в една и съща област от петната кост на 259 постменопаузални жени на възраст 45-76 год. [531]. Те установяват корелация между КМП и BUA на петната кост от порядъка на $r = 0.66$ ($p < 0.01$). При сравнение с КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур обаче BUA отстъпва на КМП на петната кост по сила на корелацията ($r = 0.43$ спрямо $r = 0.63$ за лумбални прешлени; и $r = 0.43$ спрямо $r = 0.62$ за проксималния фемур). Те отбелязват и още един важен факт: по-ниската възпроизводимост на BUA (coefficient of variation, CV = 3.60 %) спрямо КМП на петната кост (CV = 1.06 %) [531]. Друго проучване ползва ултразвуковите величини SOS и BUA, както и комбинацията от двете в нов индекс, за да идентифицира пре- и постменопаузални жени с остеопения на лумбалните прешлени и проксималния фемур (общо 300 жени) [268]. Корелациите между трите ултразвукови величини и КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур са били значими, но слаби ($r = 0.45–0.54$), а площите под ROC кривите – между 0.64 и 0.75. Така изследователите се усъмняват в способността на QUS да идентифицира вярно жени с остеопения [253]. В подобно проучване върху 91 жени C. M. Langton и D. K. Langton прилагат DXA на аксиалния скелет и на петна кост, както и QUS на петната кост с апарат McCue Cuba Clinical [358]. За връзката между трите ултразвукови величини и КМП на лумбалните прешлени и

проксималния фемур те намират R^2 от 62.7 % за BUA, 48.4 % за SOS, и 65.2 % за съчетанието от двете. При използване на КМП на петната кост OR за дискриминация на жените с фрактури е бил малко по-висок от този при използване на параметрите на QUS, но разликата не е била статистически значима. При анализа на ROC кривите тази група изследователи прилагат два подхода: идентификация само на лицата с остеопороза и идентификация на тези с остеопороза или остеопения. При първия подход площите под кривите са били 0.791 за BUA, 0.717 за SOS, и 0.793 за съчетанието от двете. При втория подход площите под кривите са били сходни: 0.773 за BUA, 0.783 за SOS, и 0.778 за съчетанието от двете. И тъй като авторите не виждат предимство в измерването на КМП на петната кост пред количествения ултразвук на същата, те заключават, че изборът на периферна техника би следвало да зависи от фактори, външни за дискриминационната им способност [358]. При сравнение между QUS и DXA друга група изследователи се опитва да намери разлика в графиките на костната загуба в менопаузата между ултразвуковите параметри и КМП [616]. Те сравняват параметрите SOS, BUA, Stiffness (апарат Achilles) и КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур при здрави жени скоро след менопаузата (до 3 год. след нея), при здрави жени с дългогодишна менопауза (над 10 години) и жени с остеопороза. Корелационните коефициенти са били в съответствие с предишни публикации (0.52–0.58) и количественият ултразвук не е дал допълнителна информация за графиката на костната загуба при постменопаузалните жени [616].

Големи надежди са били възлагани на апаратите за количествен ултразвук, които дават **образ на зоната на интерес** и позволяват повторното изследване да става на приблизително същото място. В клиничната практика това са апаратите DTU-one на фирмата Osteometer (USA) и апаратите UBIS на фирмата DMS (France). Diessel и сътр. изследват 134 здрави и 16 жени с остеопороза с DXA на проксималния фемур и с QUS на петна кост с апарат DTU-one [169]. Изследователите намират по-добра възпроизводимост *in vivo* за SOS (CV = 0.1 %), отколкото за BUA (CV = 2.9 %), а корелациите с КМП в различните зони на интерес на фемура са били от порядъка на 0.62-0.69. Така те валидират клиничното приложение на този вид апара-

ти [169]. Krestan и сътр. обаче попарват големите надежди за пробив в количествения ултразвук. Те изследват 498 жени с DXA на лумбалните прешлени и проксималния фемур и с QUS на петна кост с апарат DTU-one [352]. Диагностичното съвпадение те оценяват с kappa-скорове, които показват сериозни различия между QUS и DXA (κ = 0.28–0.42) [352]. В подобна разработка Frost и сътр. сравняват конвенционален количествен ултразвук на петна кост (апарат Walker-Sonix, предшественик на Sahara) и QUS с образ (DTU-one) и не намират диагностично превъзходство в полза на образната методика [209]. Не намира потвърждение и очакването, че с въвеждането на възпроизводим образ на скенираната зона на интерес ще нарасне възпроизводимостта на резултатите с QUS [450].

Друга съвременна тенденция в количествения ултразвук е т.нар. **колинеарно (аксиално) измерване на дълги кости** – дистален радиус и тибия (апарати Sunlight Omnisense и Soundscan Compact от Израел). Литературните данни за първия от двата апарата ще бъдат представени по-подробно в специален раздел, така че тук ще бъдат цитирани само някои наблюдения върху диагностичната им способност в сравнение с DXA. Сравнение между количествения ултразвук на петна кост и тибия спрямо DXA правят Tromp и сътр. [583]. Те изследват 109 възрастни жени (65-87 год.) и установяват, че QUS на петна кост корелира по-добре с КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур, отколкото QUS на тибията [583]. Корейски изследователи тестват способността на QUS с апарат Soundscan Compact да диагностицира в клинични условия остеопороза на лумбалните прешлени, проксималния фемур и предмишницата [345]. Те изследват 106 жени и регистрират корелации на SOS с КМП на лумбалните прешлени, бедрената шийка, трохантера, дисталната предмишница и проксималната предмишница съответно r = 0.633, 0.632, 0.674, 0.668, 0.780. С други думи, **корелациите са били най-добри с предмишницата, следвани от проксималния фемур, и на последно място се нареждал лумбалният гръбнак**. Процентът на вярна класификация е бил 43.5 % за остеопения и 53.7 % за остеопороза на прешлените; и 73.9 % за остеопения и 39 % за остеопороза на фемура. Авторите оценяват изследвания апарат като подходящ за широк скрининг на общото население [345].

Много интересно проучване сравнява двата различни метода за ултразвук (този на петна кост с апарат McCuba и този

на дистален радиус с апарат Omnisense) с DXA [144]. Изследвани са 268 жени с различен менопаузален статус. Количественият ултразвук на петна кост се е оказал по-добър в предсказването на КМП с площи под кривите от 0.75 до 0.83 в сравнение с площи от 0.60 до 0.70 за изследването на дисталния радиус. Kappa-скоровете на сравненията с DXA са били най-високи за BUA на петна кост (к = 0.14-0.22), последвани от SOS на дисталния радиус (к = 0.14), проксималните фаланги (к = 0.07-0.18) и тибията (к = 0.02-0.08; най-ниска стойност). Ценното в това проучване е, че то търси корелации между стойностите от двата метода за QUS и установява значими, но ниски стойности на r от 0.270 до 0.376 [144]. Корелациите с КМП на прешлените и фемура са били от подобен порядък за SOS от апарат Omnisense и значимо по-високи – за SOS и BUA от апарат McCue Cuba (табл. 16).

Таблица 16. *Корелационни коефициенти на Pearson между отделните техники на QUS и DXA – по Cook et al. [144] (всички коефициенти са значими, $p < 0.01$)*

		Sunlight Omnisense ™			CUBA Clinical ™		Hologic QDR4500 C
		Дист. радиус	Прокс. фаланга	Средна тибия	BUA	SOS	КМП L_1-L_4
Sunlight Omnisense	Прокс. фаланга	0.488					
	Средна тибия	0.309	0.206				
CUBA Clinical	BUA петна кост	0.376	0.371	0.270			
	SOS петна кост	0.343	0.341	0.307	0.805		
Hologic QDR4500C	КМП L_1-L_4	0.306	0.308	0.251	0.588	0.516	
	КМП фемур	0.249	0.315	0.171	0.661	0.537	0.731

Количественият ултразвук е изпробван и сравняван с DXA в различни клинични ситуации, например гликокортикоид-инду-

цирана остеопороза [141], ревматоиден артрит [121], акромегалия [112] или захарен диабет [302]. В този вид проучвания той е предоставял информация, сходна с тази от DXA. Продължават и сравненията на количествения ултразвук с други по-рядко прилагани (“екзотични”) методики, например метакарпална дигитална радиограметрия и радиографска абсорбциометрия на фалангите [117, 121]. Много интересни от методологична гледна точка са и сравненията между отделните апарати за QUS.

Сравнения между различните апарати за количествен ултразвук

Доколкото може да се приеме, че публикациите за сравнения между различните апарати за количествен ултразвук от сходен вид не са повлияни от фирмени съображения, **в литературата липсват данни за неоспоримо превъзходство на един или друг уред**. Njeh и сътр. сравняват 6 различни апарата за QUS по отношение на дискриминацията на бедрени фрактури [461]. Корелационните коефициенти по Pearson между отделните апарати са били значими и от порядъка на r = 0.79–0.93 за BUA и r = 0.71–0.92 за SOS. Корелациите с КМП на фемура са били по-слаби: r = 0.35–0.61 за BUA, и r = 0.30–0.55 за SOS. Различните апарати са измервали различни по абсолютна стойност BUA и SOS, като SOS е била по-висока в уредите с гел, отколкото с водна баня. Изследователите намират сходни относителни фрактурни рискове (OR) за феморалната КМП (2.6–3.5), BUA (2.4–3.4) и SOS (2.1–2.8), както и сходни площи под кривите. В заключение те смятат, че **в рамките на изследваната популация шестте количествени ултразвукови апарата са показали сходна диагностична чувствителност** [461]. Alenfeld и сътр. сравняват два класически апарата за QUS на петна кост на най-големите производители на остеодензитометри: Hologic Sahara и Lunar Achilles+ [65]. Те установяват малко по-добра възпроизводимост на резултатите от апарат Lunar Achilles+: грешка от 1.57 % за BUA, спрямо 3.64 % за същата величина от Sahara; и 2.22 % грешка на Stiffness от Lunar спрямо 3.04 % грешка на QUI Sahara. Корелацията между едноименните величини от двата апарата е била добра: r = 0.89 за SOS, r = 0.83 за Stiffness/QUI и r = 0.68 за BUA. За диагностична класификация са ползвани

два подхода: терцили и „еквивалентни Т-скорове" [58]. И с двата подхода правилната класификация на изследваните лица е била ниска до умерена ($\kappa \leq 0.51$, съотв. $0.59 \leq \kappa \leq 0.73$). Така авторите стигат до извода, че **съвпадението на резултатите от двата апарата е подобно на това на резултатите от DXA на две различни измервани места** [65].

Друга подобна разработка, сравняваща Hologic Sahara и Lunar Achilles, предлага въвеждането на специфични за дадения уред Т-скорове [252]. Авторите анализират данните от поредица предшестващи проучвания и предлагат ползването на прага на 90%-на чувствителност за диференциране на лицата с нисък риск от фрактури или остеопороза на фемура, и на прага на 80%-на специфичност – за диференциране на лицата с висок риск. Така те получават прагове на Т-скора от Stiffness (Achilles) от -1.2 и -2.5 и на Т-скора на QUI (Sahara) от -1.0 и -2.2 за диференциране на лицата с нисък, респ. висок риск за остеопороза на проксималния фемур [252]. Тази статия засяга и другия важен въпрос: Може ли количественият ултразвук да се ползва като скринингова методика, предхождаща задължително DXA?

QUS като скринингова методика за намаляване на кандидатите за DXA

Идеята кандидатите за DXA да се подбират според резултатите от изследването с QUS е примамлива и по своята същност прилича на отсяването по антропометрични показатели или клинични рискови фактори. Няколко проучвания сравняват предсказващата сила на комплекса от клинични рискови фактори с тази на параметрите от измерването с QUS [271, 566]. Hernandez и сътр. сравняват QUS с апарат Sahara и ансамбъл от клинични рискови фактори (възраст, менопаузална възраст, тегло, ръст, BMI, предшестващи фрактури, анамнеза за ниско-енергийни фрактури при роднини по първа линия, тютюнопушене, прием на млечни продукти и алкохол, физическа активност, падания, заболявания и медикаменти) и намират, че **QUS идентифицира значително по-добре жените с фрактури, отколкото клиничните фактори** [271]. Те смятат, че клиничните рискови фактори не са били типични за изследваната от тях популационна подгрупа. Stewart и сътр. пък използват въпросник за клиничните рискови фактори и QUS с апа-

рат McCue Cuba и намират сходни κ-величини за двата скринингови метода, но наличието на ниска КМП е било доказвано най-точно от SOS и BUA, докато клиничните рискови фактори сами по себе си са имали значително по-слаба предсказваща сила [566]. Така те препоръчват QUS като средство за първичен скрининг, но оставят открит въпроса за икономическата ефективност на подобна стратегия [566].

Друго проучване сравнява скринингова стратегия с QUS на радиуса с апарат Omnisense и такава с DXA на радиуса при 524 жени [153]. Това проучване е интересно с факта, че то сравнява измервания на една и съща кост, но с коренно различни методики – QUS и DXA. Корелацията между Т-скоровете от DXA на радиуса и QUS на радиуса е била от порядъка на r = 0.30–0.45. Т-скор на усреднената предмишница (Total forearm) над 1.02 е отграничавал правилно 82 % от жените с нормална КМП на централните места със сигурност от 91 %, докато идентичният праг за Т-скора на радиуса от QUS е отграничавал правилно само 49 % от жените. По отношение на жените без остеопороза на централните места Т-скор на усреднената предмишница (Total forearm) над -0.08 е отграничавал правилно 62 % от жените със сигурност от 90 %, докато идентичният праг за Т-скора на радиуса от QUS е бил -4.9 и неспособен на ясно отграничаване. Това проучване показва **неоспоримо превъзходство на остеодензитометрията на предмишницата пред QUS на радиуса в идентифицирането на жените с нисък/висок риск от остеопороза на прешлените и фемура** [153].

При сравнение между различните методики е задължително **отчитането и на някои методологични проблеми**, които са „вътрешни”, или „вродени” (intrinsic, inherent) за количествения ултразвук.

Методологични проблеми при приложението на количествения ултразвук

Количественият ултразвук представлява поле на много несбъднати, но и бъдещи надежди. В процеса на налагането на тази методика станаха ясни някои от основните ù проблеми: **ниска възпроизводимост на резултатите в зависимост от различни фактори, разлики с контралатералния край-**

ник, неяснота по отношение на биологичния корелат в костта на ултразвуковите параметри и други.

Прецизност на QUS

Ниската възпроизводимост на резултатите е основният дефект на QUS. От една страна, тя вероятно се дължи на **податливостта на методиката към субективни грешки на операторите**. От друга страна обаче, редица публикации отчитат проблеми с прецизността дори и при добре подготвени оператори [258, 620]. Hans и сътр. изследват контрола на качеството *in vitro* за продължително време на апарат Achilles+ в клинични условия [258]. Те отбелязват значението на изчакването на темперирането на гумения фантом и водата за повече от 10 мин. Освен това те предлагат сложна процедура за отчитане на ежедневните резултати от контрола на качеството с нива на алармиране при коефициент на вариация (CV, %) над ± 0.6 % за SOS и над ± 1.9 % за BUA [258]. Strelitzki и Truscott сравняват контрола на качеството *in vitro* при 4 различни апарата за QUS от одобрените от FDA методики: Osteometer DTU-one, Hologic Sahara, Lunar Achilles и CUBA Clinical [569]. Те намират голяма промяна (в пъти) в зависимост от порьозността на използвания фантом. Коефициентите на възпроизводимостта (CV %) за SOS и BUA са били различни при различните апарати, което налага внимание при сравняване на резултатите от различните апарати [569]. Zochling и сътр. изследват възпроизводимост на резултатите *in vivo* на два апарата – McCue CUBA и Metra QUS-2 [620]. Те изчисляват най-малката значима промяна (Least Significant Change, LSC): 2.4 % за BUA и 0.3 % за SOS. При измервания след 2 год. спадът на BUA е бил по-голям от LSC – 5.2 %, т.е. статистически значим. Това проучване подкрепя ползването на QUS и по-специално на измерването на BUA при възрастни лица (изследваната група е на средна възраст над 80 год.), но трябва да се отчита като слабост високата дисперсия на резултата (SD = 16.5 %).

Прецизността на QUS на петна кост е обект на проучване от Ikeda и Iki, които работят с апарат Sahara Hologic [289]. Пробандите са били измервани трикратно през 1 час през различните месеци на годината. Авторите установяват значима промяна в средния Z-скор в зависимост от сезона. Параметрите от QUS са били по-високи през лятото, когато и температурата

на кожата е била по-висока. **Зависимостта от кожната температура** е била особено подчертана при измерване на SOS [289]. В една по-теоретична разработка, посветена на зависимостта на ултразвуковите параметри от кожната температура, се установява намаление на SOS от 2.2 m/sec за всеки градус Целзий, докато BUA реагира незначимо с 0.75 dB/MHz/^{o}C [454]. Изразената зависимост на SOS се обяснява с влиянието на мастната тъкан от костния мозък и меките тъкани, която се характеризира с отрицателен топлинен коефициент за скоростта на звука [454]. Задълбочен анализ на температурните промени в ултразвуковите параметри при QUS с апарат Achilles plus правят Paggiosi и сътр. [470]. Те потвърждават установеното от редица други автори и правят две важни уточнения: 1) че има разликата във възпроизводимостта на QUS in vivo и in vitro – те постигат по-добра повторяемост върху пациенти, а не върху фирмения фантом; и 2) че **засега проследяването на костните промени във времето с QUS не може да бъде сигурно контролирано** [470].

Проблемите с възпроизводимостта са причина за сравнително ниския брой проучвания, които регистрират **промените в ултразвуковите параметри на QUS под влияние на дадено лечение**. Редица по-малки проучвания са вече част от миналото. В съвременно проучване на Sahota и сътр. се изследва ефектът на **4-годишно хормонално заместително лечение** едновременно с QUS и DXA [529]. Изследователите регистрират промяна в КМП на лумбалните прешлени от 11.4 %, в КМП на проксималния фемур – от 7.4 %, в BUA – от 6.4 %, в SOS – от 1.1 % и в комбинирания показател Stiffness – от 10.4 % ($p < 0.01$). Въз основа на тези промени е изчислена стандартизирана прецизност, която е била 2-3 пъти по-малка от тази на DXA. При разделяне обаче на ефекта от лечението (% промяна в параметъра) на стандартизираната прецизност се е получило съотношение, което е почти еднакво за проксималния фемур (3.9), BUA (3.1) и Stiffness (4.2). За лумбалните прешлени това съотношение е било значително по-голямо – 10.4 пъти. Така изследователите стигат до извода, че ултразвуковите параметри от апарат Achilles позволяват мониториране на костните промени по сходен с проксималния фемур начин [529]. Друго показателно проучване проследява ефекта на **4-годишно лечение с Alendronate** [234]. Участват общо

150 менопаузални жени с остеопороза, лекувани с Alendronate и калций или само с калций. Промените в КМП се проследяват ежегодно на рентгенов остеодензитометър Hologic QDR 4500, а в параметрите на QUS – с апарат Achilles plus. В края на периода промените са, както следва: на КМП на прешлените – 7.6 %, SOS – 1.2 %, BUA – 1.9 %, и Stiffness – 9.0 %. Изследователите са определили и най-малката значима промяна на отделните параметри (LSC). Тя е била 0.8 % за SOS, 5.6 % за BUA, и 5.0 % за Stiffness. Става ясно, че единствено комбинираният параметър Stiffness позволява отчитане на значими промени за периода на проследяване. Минималният период от време за повторно изследване, което да отчете значима промяна, е бил 1.8 год. за КМП, 2.7 год. за SOS, 11.9 год. за BUA и 2.2 год. за Stiffness [234]. Друго проучване, което проследява ефекта на лечението с Alendronate върху ултразвуковите параметри на двата крайника след фрактура на подбедрицата, установява единствено, че показателите на счупения крак продължават да спадат спрямо здравия [142].

Промените в костите по време на лактация са проследени от Laskey & Prentice с DXA и QUS (апарат McCue CUBA Clinical) [362]. По време на лактация DXA показва спад на КМП на прешлените и липса на промяна в КМП на предмишницата, а QUS – липса на значима промяна в петната кост. Обратно, след спиране на кърменето КМП на прешлените расте, докато тази на предмишницата и ултразвуковите параметри на петната кост отново не показват значима промяна [362]. С други думи, докато КМП на прешлените се променя, QUS не се променя значимо.

Различия между ултразвуковите параметри на двата крайника

Проблем при QUS създават и различията в ултразвуковите параметри на двата крайника [189]. Magkos и сътр. провеждат QUS с апарат Sahara на двете петни кости на 406 юноши (10-16 год.), 339 млади хора (26-33 год.) и 455 възрастни лица (60-75 год.) [397]. **Контралатералните разлики са били значими и в статистически, и в клиничен план**: 12.6 % за BUA, 0.72 % за SOS, 7.9 % за комбинирания индекс QUI и 9.9 % за изчислената КМП на петата. Корелацията между двете петни кости е била по-добра при по-възрастните лица. Въпреки това двете

петни кости класифицирали само 84 % от изследваните в една и съща диагностична група [397]. Подобно проучване, но с апарат McCue CUBA Clinical, е проведено върху 1412 жени на възраст 20-82 год. [174]. Изследователите намират значими разлики между доминантна и недоминантна петна кост, като броят на лицата, диагностицирани като остеопоротични, би бил два пъти по-висок, ако се измерва само недоминантната пета. Ето защо те предлагат **за правилна оценка на фрактурния риск задължително да се измерват трикратно и двете петни кости** [174].

QUS и качество на костта

Очакването, че QUS измерва директно механичната издръжливост на костта, засега остава ненапълно обосновано. В голям обзор, посветен на връзката между QUS и структурата (строежа) на костта, Njeh и сътр. отбелязват, че когато *ex vivo* се измерват кубчета костна тъкан, SOS и BUA зависят от ориентацията на звуковия сигнал, т.е. от механичната анизотропност [462]. Информацията, предоставяна от QUS, обаче не добавя много към тази от КМП или пък допълнително придобитата информация често е вариабилна. Така авторите заключават, че QUS може да предостави полезни допълнителни данни след рентгеновата абсорбциометрия [462]. В едно проучване, което сравнява SOS от апарат Omnisense с параметрите от pQCT на дисталния радиус, единствената величина, асоциирана със скоростта на звука, се оказва кортикалната плътност [550]. Изследователите фокусират вниманието върху въпроса дали информацията, предоставена от SOS на дългите компактни кости, може да бъде превърната в описание на механичните качества на важните предилекционни места като бедрената шийка, и то при отделния индивид [550]. Подобно проучване е правено и върху участъци от тибията, където отново кортикалната плътност е основната величина, асоциирана със SOS [491]. Изследователите регистрират предсказваща сила на SOS от тибията за наличието на фрактури, сходна с тази на КМП на тибията, но по-ниска от тази на КМП на прешлените и проксималния фемур [491].

Клинично приложение на QUS – обобщаващи забележки

В своя обзорна публикация Gambacciani и сътр. обобщават много добре предимствата и недостатъците на количествения ултразвук. Те заключават, че **QUS е много полезен за мащабни разрезни и проспективни епидемиологични проучвания и че е много ефективна методика за отграничаване на „бързо губещите кост" индивиди, на тези с висок риск от остеопороза или с вторична остеопороза – ситуации, които налагат изследвания на второ ниво** (DXA, рентгенови изследвания и др.) [214]. Авторите завършват своето изложение с една много философска мисъл: „**Използването на количествения ултразвук в клиничната практика по систематичен и рационален начин го превръща във валидна техника за профилактика на остеопорозата при постменопаузалните жени**" [214].

Приложението на критериите на СЗО за дензитометричната диагноза на остеопорозата в областта на QUS е обект на разработка от Frost и сътр. [207]. Те сравняват Т-скор от -2.5 като критерий при DXA с аналогичен Т-скор при QUS с апарати Sahara и DTU-one. За да се класифицират равностойни пропорции жени като здрави, остеопенични и остеопорозни, праговете за BUA и SOS би трябвало да бъдат -1.61 и -1.94 за апарат Sahara; и -1.45 и -2.10 за апарат DTU-one [207]. Стратегиите за правилното използване на QUS са разгледани и в голям обзор на Glüer и сътр. [224].

В заключение, **засега консенсусите на ISCD не допускат приложението на системата на Т-скора за QUS, а единствено с уговорката за специфични за дадения апарат и дадената популация прагови стойности** [393]. **Резултатите от QUS би следвало да се разглеждат като своеобразна оценка на фрактурния риск с препоръка за по-нататъшно доуточняване с DXA, изследване на костни маркери и други**. Сред редица автори се налага мнението и за едновременно приложение на DXA и QUS, тъй като двете методики носят различна, допълваща се информация [136, 228]. **Проследяването с QUS на костните промени под влияние на естествената еволюция, заболявания или медикаменти засега остава спорно**. **Същото се отнася и за приложението на QUS при мъже** [437] и деца.

Специална част – апарати за QUS Hologic Sahara, Lunar Achilles u Sunlight Omnisense

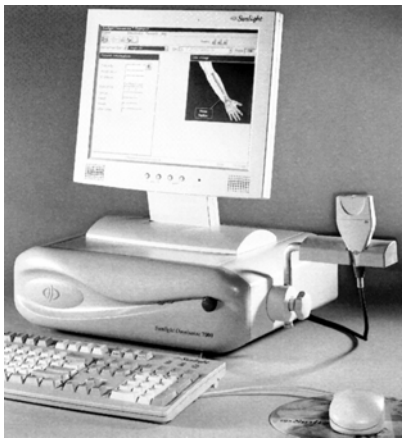
По-долу са изложени съвременни данни за три от специфичните ултразвукови остеометри, които се срещат най-често в клиничната практика у нас и по света.

Апарат за QUS Omnisense ™ 5000/7000S Ultrasound Bone Sonometer

Исторически това е най-новата методика, предлагана в областта на QUS. Това е методика за количествен ултразвук, която се отличава от тези за петна кост по това, че ултразвукът преминава по оста на дългите кости и се отразява от кортикалната пластинка [99, 572]. При класическия QUS на петна кост звукът преминава през цялото сечение на костта и се приема от детектор, различен от излъчвателя. При апарата Omnisense звукът преминава колинеарно (линейно) през кортикалиса и се отразява частично (semi-reflection), като това отражение се приема от един и същ трансдюсер (излъчвател и детектор едновременно). Основните приложения днес са измерване на SOS на фаланги, дистален радиус и тибия, а в бъдеще се очаква и разработването на сонди, подходящи за централните места.

На фиг. 20 е показан моделът Omnisense ™ 7000S Ultrasound Bone Sonometer.

Фигура 20. *Снимка на ултразвуковия апарат Omnisense 7000 S*



Първите опити за отчитане на линейното разпространение на ултразвуковите вълни в кортикалиса и подлежащата спонгиоза на дългите кости датират от началото на 90-те години [67, 564]. Въвеждането на методиката в клиничната практика от две израелски фирми, произвеждащи апаратите Sunlight Omnisense и Soundscan Compact, набира сили малко преди края на века.

Скоростта на звука, SOS, преминаващ през костта на радиуса, вероятно отразява различни свойства, като плътност, еластичност, дебелина на кортикалиса и микроархитектура, с което този параметър би могъл да представи една комплексна оценка на фрактурния риск [460]. Съвременни проучвания с апарати, отчитащи отговор на костната тъкан към механични натоварвания (mechanical response tissue analyzer), MRTA, правят сравнение на DXA и QUS на улната [172]. Те установяват линейни зависимости между данните от различните методики, но качествата на костта, описвани с новата технология MRTA, не са били изцяло обяснявани с резултатите от DXA и QUS на улната [172]. В едно критично повторение на това проучване Kiebzak и Ambrose намират корелация между параметъра на механичната издръжливост Elastic Index (EI) и SOS на улната с корелационен коефициент r = +0.218 (p = 0.01), но с r^2 = 4.8 % [342]. Съчетанието SOS и КМП на улната е довело до повишаване на корелационния коефициент с EI на r = 0.377 (p < 0.0001), но без значимост в сравнение с изолираното използване на SOS. Въз основа на тези данни изследователите правят критичен извод, че аксиалната SOS на улната не е добър сурогат за оценка на издръжливостта на напречно натоварване *in vivo* [342].

При измерването **с апарата Omnisense е възможно да се предскаже фрактурен риск**. Weiss и сътр. изследват SOS на дисталната ⅓ от радиуса при възрастни менопаузални жени със и без фрактури на проксималния фемур, както и при млади здрави пременопаузални жени [606]. Разликата в SOS между групата възрастни жени със и без фрактури на проксималния фемур е била 105 m/sec. При изчисляване на т.нар. OR, той се е оказал от порядъка на 2.16 (1.46–3.19), т.е. всяко понижение на SOS със 100 m/sec означава увеличаване на фрактурния риск с 50 %, а понижение със 162 m/sec означава удвояване на риска. Площта под кривата (AUC) е била от порядъка на

0.79 [606]. В едно по-ранно проучване Gnudi и сътр. комбинират данните от стандартната рентгенова остеодензитометрия и QUS на радиуса и установяват, че едновременното им използване повишава odds ratio на 2 пъти в сравнение със стойности от 1.2 за КМП и SOS поотделно [228]. При разделяне на жените в подгрупи с еднаква КМП SOS е продължавал да отчита различен фрактурен риск. Така авторите намират статистическо потвърждение на идеята, че **SOS отчита и допълнителни, несвързани с КМП свойства на костта**. В **комбинираното използване на КМП и SOS те виждат възможност за увеличаване на диагностичната и прогностична чувствителност**, без да се прави компромис със специфичността [228]. В едно съвременно проучване Hans и сътр. сравняват способността на трите най-често използвани апарата за QUS – Lunar Achilles, Hologic Sahara, Sunlight Omnisense, да отграничават жени с настъпила наскоро фрактура на проксималния фемур [253]. Те сравняват 45 жени с фрактура, настъпила в предходните дни, и 40 здрави контроли на същата възраст. Odds ratio за 1 стандартно отклонение намаление в ултразвуковите параметри е бил 2.83 за SOS Omnisense, 2.42 за Sahara BUA и 3.29 за Achilles BUA. Поради големите припокривания на 95%-ните доверителни интервали не е била установена значима разлика между трите апарата. Същото положение е било установено при сравняване на площите под ROC кривите или на процентите на вярно класифицираните жени: 70 % със SOS Omnisense, 67.5 % със Sahara BUA и 62.5 % – с Achilles BUA. При съчетаване на SOS на радиуса и калканеуса е било налице увеличение на Odds ratio от 3.62 на 4.74, но без промяна в степента на значимост. Изследователите стигат до заключението, че и трите тествани апарата за QUS имат сходна дискриминираща фрактурите способност, а съчетаването на данните от няколко апарата за QUS засега не дава ясни предимства [253].

Друго проучване оценява способността на QUS на радиуса да дискриминира жените с преживяна фрактура на Colles [346]. Сравнение на отграничаващата способност се прави с DXA на лумбални прешлени и проксимален фемур. В проучването са участвали 61 жени с фрактури на радиуса на типично място и 191 менопаузални контроли на сходна възраст. При разделното използване на SOS на радиуса, фалангите и тиби-

ята OR са били 1.50 за радиуса (1.07–2.10), 1.85 за фалангите (1.06–3.23) и съответно 1.23 за тибията (0.86–1.76). Тези стойности като цяло са били малко по-ниски от получените с КМП. Съчетаното измерване на радиуса и фалангите на пръстите е повишило индекса OR на 2.0 (1.21–3.33), но все пак по-ниско от OR при съчетано използване на КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур – 2.41 (1.57–3.70). В заключение, изследователите отчитат сходна отграничаваща фрактурите на Colles способност на QUS на дълги кости и DXA, но при по-ниски odds ratio за ултразвуковите параметри [346].

Корелациите на SOS на радиуса с КМП от DXA измерванията вече са коментирани в общата част [345]. Широкото използване на апарата Sunlight Omnisense в САЩ е довело до изработка на референтни бази данни както за жени, така и за мъже [173, 263, 604]. Пиковата скорост на звука се е достигала при жените на възраст около 40 години и е била 4161 m/sec за радиуса и 3928 m/sec за тибията [173]. Най-бърз спад е бил регистриран в първото десетилетие след настъпване на менопаузата: -12.4 m/sec за радиуса и -9.2 m/sec за тибията [173]. При мъжете SOS на радиуса е започнал съвсем плавен спад след 5-ото десетилетие от живота, а SOS на тибията е останал почти еднакъв до 90-годишна възраст [263].

Апаратът Sunlight Omnisense е ползван за **наблюдение на промените в костта под влияние на различни терапевтични интервенции**. Weiss и сътр. сравняват жени, приемали ХЗЛ за период над 1 година, с такива без ХЗЛ [603]. При първите те установяват средни Т-скорове от -0.55 ± 1.30 при жените на лечение с естрогени в сравнение със среден Т-скор от -1.36 ± 1.60 при контролите [603]. В предварително съобщение същата група автори публикуват наблюденията си върху промените в SOS на радиуса и тибията под влияние на лечение с Alendronate [605]. Те установяват, че първите значими промени в T-score на радиуса се откриват 6 месеца след началото на лечението, а в T-score на тибията – след 9 месеца [605].

Проследяването на каквито и да е било промени в костните параметри поставя въпроса за **добрата възпроизводимост на методиката**. Прецизността на QUS с апарата Omnisense е била обект на първите публикации в подкрепа на използването му [78]. Изследователите установяват грешка на възпроизводимостта при един и същи оператор от порядъка на 0.2–0.3

%, а при двама различни оператори – 0.3–0.7 % [68]. В същото време трябва да се отчита и обстоятелството, че за целия период в менопауза при жената SOS на радиуса намалява средно със 7-8 %.

Интересен е и въпросът с **разликите в измерванията на доминантната и недоминантната ръка**. Tüzün и сътр. изследват с QUS дисталните радиуси на двете предмишници при контролна група лица без физически натоварвания и при миньори, упражняващи тежък физически труд [588]. При контролната група те не намират разлики в SOS на двете предмишници, докато при миньорите разлика е имало само в SOS на фалангите на доминантната и недоминантната ръка. Така изследователите преценяват, че разликите в SOS на двете предмишници се дължат повече на прекомерното използване на едната ръка, а не точно в доминантността ù [588].

Много интересен обект за проучвания е и измерването на **SOS на проксималната тибия**? КМП на проксималната тибия също е била обект на внимание, но не се е наложила като стандарт в практиката. Едно съвременно проучване подчертава слабостите в приложението на КМП на проксималната тибия в сравнение с тази на лумбалните прешлени и проксималния фемур [455]. В това проучване се оценява способността на КМП на дисталната тибия да предскаже остеопения или остеопороза на проксималния фемур. Изследвани са общо 146 жени на средна възраст 20.1 год., като е измерена КМП на двата фемура, усреднената предмишница (total forearm) и цяло тяло. 24 жени са имали остеопения. Двата вида КМП (на предмишница и тибия) и тази на цяло тяло са имали еднакво ниска чувствителност (0.29–0.33) и висока специфичност (0.95–0.98) при откриване на остеопенията на фемура. Корелациите между отделните места на измерване са се колебаели между 0.55 и 0.81 ($p < 0.01$). Авторите смятат, че **по отношение на проксималния фемур КМП на дисталната тибия има същата диагностична стойност като тази на дисталната предмишница** [257, 455]. В друго проучване се оценява прецизността на изследването на проксималната тибия с DXA [592]. Коефициентите на вариация, CV %, са били между 1.01 и 1.24 % и така по-добри от тези при индивиди с остеоартроза, влошаваща възпроизводимостта на DXA на лумбалните прешлени и проксималния фемур [592]. С цел отграничаване

на жени с преживени фрактури на радиуса на типично място Hollevoet и сътр. използват QUS на средната зона на дисталната тибия [274]. SOS на тибията е корелирал в умерена степен с КМП на дисталната предмишница ($r = 0.64$, $p < 0.001$), на проксималния фемур ($r = 0.46$, $p < 0.001$) и лумбалните прешлени ($r = 0.51$, $p < 0.001$). Средната скорост на звука при пациентките с фрактури (3873 m/sec) е била по-ниска от тази при контролите (3913 m/sec), но разликата не е достигнала ниво на значимост. Кривите ROC са показали, че SOS на средната тибия е по-малко ефективна от DXA при отграничаване на пациентките с фрактури от контролите [274]. При разглеждането на резултатите от това проучване трябва да се има предвид сравнително малките бройки участнички – по 40 във всяка група. При по-голям брой участнички е вероятно различията в SOS на подгрупите да достигнат статистическа значимост.

Въпреки това **по-слабо изразените възрастови промени в SOS на тибията я правят по-нечувствително място за описване на костните промени под влияние на времето или на различни лекарства и състояния**. Поради това засега дисталната трета на радиуса е предпочитано място за измерване с Omnisense. Причина е и вероятно наличието на втора методика, оценяваща същата зона на интерес, в лицето на рентгеновата абсорбциометрия (SXA или pDXA). Тибията, макар и достъпна за изследване в дисталната си част при използване на софтуера за предмишница, засега остава вън от полезрението на повечето научни и практически разработки.

Апарат за QUS Hologic Sahara

Апаратът Sahara е суха система, при която трансдюсерите осъществяват непосредствен контакт с кожата на петната кост, а ултразвукът преминава напречно през костта. Използва се специален контактен гел. Апаратът замести по-старата версия Walker Sonix.

На фиг. 21 е показан апаратът за QUS на петна кост Sahara Bone Sonometer.

С апарата Sahara се измерват SOS и BUA (по [99, 279]). Двете величини се съчетават в патентован комбиниран индекс, QUI, който се изчислява автоматично по формулата, разработена от производителя:

$QUI = 0.41(SOS) + 0.41(BUA) – 571$

Интересна особеност на методиката е, че са разработени формули за предсказване на истинската КМП на петната кост. Изчислената КМП на петна кост (estimated heel BMD) се получава също автоматично по формулата, разработена от производителя:

Estimated heel BMD = 0.002592 x (BUA + SOS) – 3.687

Фигура 21. *Апарат Sahara Bone Sonometer*



Приложението в широк клиничен план на QUS с апарата Hologic Sahara беше вече разгледано по-горе при разбора на студията на Lopez-Rodriguez [389]. В тази своя работа авторите правят съвременен разбор на параметрите на клиничното приложение на този апарат за QUS. Особено ценно е въвеждането на прагова стойност на комбинирания индекс QUI. QUI ≤ -1.5 е позволил с 68.9 % чувствителност и с 64.7 % специфичност откриване на идентифицираните с DXA остеопорозни жени. Тази **прагова стойност на QUI се е асоциирала със сходен OR за фрактури, както и КМП на прешлените и фемура**. Това обстоятелство **утвърждава ролята на апарата Sahara в клиничната практика за дискриминация на лица с остеопорозни фрактури** [389]. Интерес представлява и работата на Frost и сътр., които прилагат QUS с апарата Hologic Sahara в опит да отграничат жени с преживени фрактури в места извън гръбнака и проксималния фемур [212]. По отношение на жените с фрактури на радиуса на типично място DXA и QUS са показали сходен риск, odds ratio ≈ 2.2, а по отношение на жените с фрактури на други места извън радиуса, гръбнака и фемура – OR ≈ 1.7. Така авторите заключават, че **за фрактури извън гръбнака и фемура, QUS на петна кост**

и КМП на прешлените или фемура имат сходна отграничаваща способност [212].

Оценка на апарата Hologic Sahara като скринингова методика за откриване на остеопороза в условията на първичната здравна помощ правят Diez-Perez и сътр. [170]. Те измерват КМП на проксималния фемур с остеодензитометър Hologic 4500 и ултразвуковите параметри на петната кост при 267 жени на възраст ≥ 65 год. Едното голямо постижение в тази разработка е, че тя съобразява факта, че апаратът Hologic Sahara отчита средно с 0.8 до 1.0 стандартно отклонение по-висок Т-скор в сравнение с DXA на проксималния фемур. Ето защо 55 % от участничките са имали остеопороза на бедрената шийка и само 10 % са имали остеопороза според QUS [172]. Площите под кривите са били между 0.662 и 0.678 за различните ултразвукови параметри, а **най-добрият параметър се е оказал изчисленият Т-скор на петна кост** (estimated heel T-score). Другото голямо постижение в тази студия е изработването на **специфични диагностични прагове на Т-скора**. Праг на тази величина от -1.55 е осигурявал чувствителност от 61.1 % и специфичност от 65.3 % при откриване на лицата с остеопороза. Стойност на този Т-скор на петна кост > +0.05 е изключвала наличието на остеопороза, докато стойност под -2.5 почти сигурно е означавала остеопороза. Въпреки това ползването на тези прагови стойности е осигурявало вярна класификация само в 22.1 % от случаите и е позволявало от по-нататъшна DXA да отпадне приблизително една пета от изследваните с QUS на апарат Sahara [170].

На подобни разсъждения е основан и **алгоритъмът за използването** на апарат Sahara при диагностициране на остеопороза, който е бил предложен от фирмата производител. Той е изложен в непроменен вид в Приложение 4.

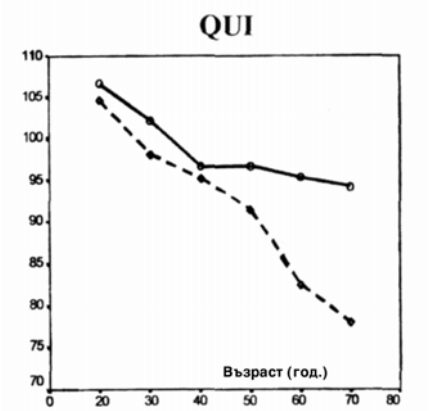
Продължават и проучванията на корелацията между параметрите на QUS на калканеуса с апарат Sahara и КМП от DXA при различни често срещани клинични ситуации. Saadi и сътр. изследват съвпадението между промените в КМП и ултразвуковите параметри при 56 арабски жени с висока честота на хиповитаминоза D [521]. Корелациите между SOS, BUA, изчислявана КМП на петна кост и КМП на прешлените и фемура са били умерено добри ($r \approx 0.50$, $p < 0.01$), като корелационните коефициенти са показали по-високи стойности при постме-

нопаузалните жени. Всички постменопаузални жени с Т-скор от апарат Sahara ≤ -1.0 са имали Т-скор на КМП ≤ -1.0 поне на едно от двете изследвани места. За разлика от КМП ултразвуковите параметри не са били различни в подгрупите без и със хиповитаминоза D (25-OH-vitamin D < 30 nmol/L), поради което авторите заключават, че при жените с хиповитаминоза D корелациите QUS – DXA са ниски („modest"). Това проучване има и друго предимство. Авторите публикуват коефициентите на вариация, CV %, отразяващи грешката на възпроизводимостта на методиката: 3 % за изчислена КМП на петна кост, 2.6 % за комбинирания показател QUI [521].

Като един доказал своите качества апарат за QUS, **Hologic Sahara се използва все по-широко в епидемиологични и популационни проучвания**. Sosa и сътр. публикуват нормативни данни за испанското население [609], Ikeda и сътр. реализират японското проучване „**Japanese Population-based Osteoporosis Study, JPOS**" [287, 288], а Hans и сътр. публикуват подобни данни за швейцарското население [255]. Всяко едно от тези проучвания носи огромна допълнителна информация. Sosa и сътр. публикуват данни за грешката на възпроизводимостта *in vivo* на апарат Sahara: 4.15 % за изчислена КМП на петна кост, 3.45 % за комбинирания показател QUI и 4.88 % за BUA [561]. Пиковата скорост на звука при испанките е 1565.8 ± 30.7 m/sec, а пиковата изчислена КМП на петна кост – 0.575 ± 0.116 g/cm^2. Пиковите стойности на SOS са били еднакви при мъжете (от общо 1138 участници) и жените (1451 участнички), а пиковата стойност на изчислената КМП на петна кост при мъжете е надвишавала с 0.020 g/cm^2 тази при жените. На фиг. 22 е представена възрастовата крива на индекса QUI в референтната испанска популация – по [561].

Ikeda и сътр. реализират нормативната база данни въз основа на 632 здрави япончета на възраст 12-17 год. и публикуват почти идентични пикови стойности на ултразвуковите параметри като при испанките [288]. В това проучване коефициентът на вариация, CV %, на BUA *in vivo* е бил 5 %. Оригиналното в това проучване е, че авторите измерват едновременно и КМП на дисталния и ултрадисталния радиус с апарат pDEXA (Norland) и установяват, че и двата вида КМП зависят силно от телесните размери, докато ултразвуковите параметри от апарата Sahara не показват такава зависимост [288].

Фигура 22. *Възрастова крива на индекса QUI в референтна испанска популация – по [561] (мъже – непрекъсната линия, жени – прекъсната линия)*



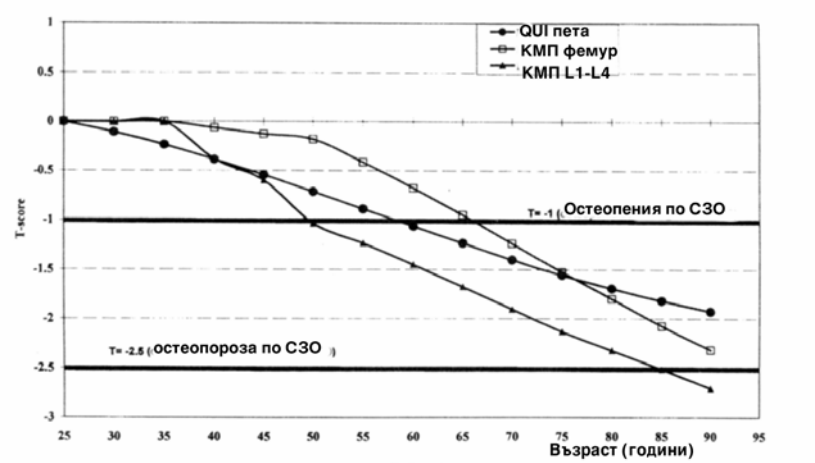
Hans и сътр. прилагат QUS с апарат Sahara при 333 жени, като при 215 измерват и двете петни кости [255]. От 78-те жени, подбрани като група за изчисляване на пикови стойности от QUS, 29 получават допълнително DXA изследване за валидизация на подбора им в тази група. Те намират пикова стойност на SOS от същия порядък като предходните две проучвания – 1565 ± 29.5 m/sec, и сравняват получените от тях референтни криви с тези от DXA на швейцарското население (виж фиг. 23) [255].

Отчитайки факта, че **ултразвуковите параметри започват да спадат малко по-рано от КМП на прешлените и особено на фемура, класификацията на жените би била различна при използване на двете методики**. Въпреки това те препоръчват използването на апарата Sahara като скрининг за остеопороза. Друго предимство на това проучване е, че то сравнява ултразвуковите параметри на лявата и дясната петна кост и корелациите между двете са били много силни: r = 0.99 за показателя QUI и r = 0.94 за SOS [255].

Апарат Sahara е прилаган и в **проучвания върху деца**. Lequin и сътр. сравняват QUS на петна кост с апарат Sahara и QUS на тибия с апарат Soundscan Compact [368]. Аксиалните системи за количествен ултразвук, чийто представител е апарат Soundscan Compact, имат претенцията за специфично

приложение в педиатрична популация. В споменатото проучване, наистина, ултразвуковите параметри на тибията са показали по-изразена зависимост от костната възраст на децата, отколкото тези на петната кост [368].

Фигура 23. *Възрастова зависимост на T-скора от апарат Sahara и от DXA на лумбални прешлени и проксимален фемур в Швейцарска референтна популация – по [255]*



Публикувано е и проучване за проследяване на ефекта от антирезорбтивно лечение с QUS на петна кост с апарат Sahara [208].

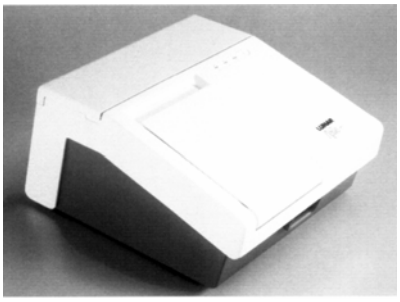
В заключение, **QUS на петна кост с апарат Sahara е утвърден метод за оценка на фрактурен риск и за скрининг на лица с висока вероятност за остеопороза. При използването му, естествено, следва да се спазват общите правила за приложението на количествения ултразвук в клиничната практика**.

Апарат за QUS Lunar Achilles

Апаратът за QUS Lunar Achilles се предлага в 3 модификации: Achilles+, Achilles Express и Achilles Insight (най-нова). Разликата между тях е, че в първата модификация се ползва водна баня, а в останалите две – суха, контактна методика [99, 114]. Освен това първата модификация дава данни за SOS, BUA и комбинирана величина, наречена Stiffness, докато останалите две предоставят данни само за комбинираната вели-

чина. Achilles Insight предоставя и изображение на зоната на интерес, с което се цели подобряване възпроизводимостта на резултатите. На фиг. 24 е показан апаратът за QUS Achilles+™

Фигура 24. *Апарат за QUS Achilles+™*



Измерените с апарата Achilles SOS и BUA се съчетават в патентован комбиниран индекс, Stiffness, който се изчислява автоматично по формула, разработена от производителя (по [99]):

Stiffness = 0.28 (SOS) + 0.67 (BUA) – 420

Приложението в широк клиничен план на QUS с апарата Lunar Achilles беше разгледано по-горе в общата, посветена на QUS, част. По-долу за пълнота са изложени някои проучвания, основани на измервания с този специфичен апарат.

Предсказващата сила на апарата Achilles относно риска от фрактури на проксималния фемур е била тествана доста отдавна, тъй като това е един от класическите модели за QUS. Hans и сътр. докладват резултатите от голямото проучване EPIDOS и предлагат съчетаното използване на QUS и DXA за най-добро отграничаване на индивидите с най-висок феморален фрактурен риск [254]. По същото време Cepollaro и сътр. изследват съчетаното използване на QUS и DXA за най-добро отграничаване на индивидите с най-висок фрактурен риск на прешленните тела [136]. Тяхното проучване включва 397 постменопаузални жени, 178 от които са преживели атравматични вертебрални фрактури. Относителният риск за вертебрална фрактура за всяко едно стандартно отклонение намаление на изследваните величини е бил, както следва: 3.5 (2.6–4.8) за BUA, 4.5 (3.2–6.2) – за SOS, 5.8 (4.0–8.4) – за Stiffness, и 7.5 (4.8–11.5) – за КМП [136]. **Ултразвуковите пара-**

метри и КМП са били частично независими едни от други предиктори на вертебралния фрактурен риск, защото дори след стандартизация според КМП, QUS е продължил да предсказва риска. Съчетаното използване на QUS и DXA е повишило относителния риск за вертебрална фрактура за едно стандартно отклонение намаление на 17 до 22 пъти [136]. Тези високи стойности на относителните рискове обаче поставят въпроса за избора на изследваната популация и за «преувеличаване» предсказващата роля на QUS и DXA.

Съвременно проучване на Huopio и сътр. поставя на едно ниво QUS и DXA като предсказващи фрактурите в ранния постменопаузален период методики [285]. Силата на споменатото проучване е неговият проспективен популационен характер. 422 жени от Kuopio Osteoporosis and Risk Factor Prevention Study (OSTPRE) са наблюдавани по време на прехода в менопауза за средно 2.6 години. За този период са регистрирани 32 нискоенергийни фрактури. Средният T-скор от апарат Achilles е бил -1.5 (от -1.2 до -1.7) в групата с фрактури, и така значимо различен от този в контролната група -1.0 (от -0.9 до -1.1). Площите под кривите (AUC) за предсказване на фрактурите са били по-големи за ултразвуковите параметри (от порядъка на 0.62–0.68), отколкото за КМП (0.56–0.59). Това **проучване фаворизира използването на QUS с апарат Achilles в периода непосредствено след менопаузата** [285].

По-ранни проучвания за **връзката между ултразвуковите параметри, измервани с апарат Lunar Achilles, и КМП на прешлените и фемура**, са били по-скоро разочароващи. Grampp и сътр. изследват 795 жени и 457 мъже с DXA и QUS [238]. QUS класифицира 49 % от жените и 42 % от мъжете като лица с остеопороза; DXA на прешлените – съотв. 32 % от жените и 30 % от мъжете, а DXA на фемура – 23-54 % от жените и 16-54 % от мъжете, в зависимост от зоната на интерес. Авторите намират слабо диагностично съвпадение между двете методики (κ = 0.28-0.41 при жените; и κ = 0.25-0.45 при мъжете). В заключение те смятат, че «**големите различия между DXA и QUS могат да създадат объркване в ежедневната практика и да затруднят поставянето на правилната диагноза**" [238]. Това твърдение, макар и силно критично, би следвало да се приема сериозно, тъй като то е приложимо в голяма степен към нашия български опит с QUS.

Критика за QUS с апарат Lunar Achilles прави и проучване върху 237 жени и 84 мъже на средна възраст 84 год., живеещи в старчески дом [186]. Това проучване класифицира 95 % от жените като такива с остеопороза, а Z-score ≤ 0.0 са имали 92 %. Авторите му не виждат смисъл от приложението на QUS в толкова напреднала възраст, но същото се отнася в голяма степен и за DXA.

Много задълбочено сравнение на DXA на аксиалния скелет и QUS с апарат Lunar Achilles правят Bachmann и сътр., които изследват 447 жени [72]. 43 % от пациентите, идентифицирани като такива с остеопороза от DXA, са имали Т-скор на петна кост ≤ -2.5. При повишаване на праговата точка на -1.0 за петна кост, чувствителността за откриване на остеопороза е нараснала на 91 %. Най-висока чувствителност на скрининга с апарат Lunar Achilles (93 %) Bachmann и сътр. намират при прагов Т-скор от < -1.0, а най-добра специфичност (95 %) – при прагов Т-скор от < -2.5, и то при жените на възраст под 65 год. Авторите подчертават факта, че **QUS с апарат Lunar Achilles предоставя средно по-високи Т-скорове от DXA и съответно идентифицира по-малко жени като такива с остеопороза. Предвид значителното влияние на различията в методиките авторите преценяват, че QUS с апарат Lunar Achilles не може да замести DXA измерването** [72].

Много интересно по своя замисъл е проучването на Drysdale и сътр., което сравнява КМП на петна кост, измерена с pDXA на апарат Lunar PIXI, и QUS на петна кост, измерена с апарат Achilles [175]. То цели да открие разлики между контралатералните петни кости. Двата апарата не са се различавали в способността си да откриват пропорционални разлики между десния и левия калканеус. Подобно проучване, сравняващо DXA (апарат Lunar PIXI) и QUS (апарат Achilles) на петна кост, правят Pearson и сътр. [476]. Като „златен стандарт" те прилагат DXA на двете централни места – прешлени и фемур. С помощта на ROC анализ авторите определят оптималния Т-скор (прагова стойност), който е бил -1.7 за PIXI и -2.5 – за Achilles. При приложение на другия аналитичен подход – определяне на прагова стойност, която ще класифицира еднаква с централната DXA пропорция жени като остеопорозни, авторите получават почти идентични прагови стойности за Т-скора: -1.7 за PIXI и -2.4 за Achilles [476]. Така в крайна сметка това

проучване подкрепя **хипотезата за липса на разлика в диагностичната стойност на pDXA и QUS**.

QUS на петна кост с **апарат Achilles се е наложило като класическо скринингово средство в епидемиологичните проучвания**. Sawyer и сътр. изследват достигането на пиковите стойности на ултразвуковите параметри при 311 здрави младежи на възраст от 6 до 20 год. [533]. Плато на стойностите е било постигнато във възрастта 16-18 год. Това проучване предоставя и данни за коефициент на вариация, CV %, при двукратни измервания на едно и също лице в два поредни дни. Те са били 1.8 % за BUA, 0.6 % за SOS, и 3.2 % за комбинирания индекс Stiffness. Относно способността на QUS да отграничава децата с остеопороза авторите остават скептични [533].

На обратното становище са друга група изследователи, публикували сравнителни данни от QUS на петна кост с апарат Achilles и DXA на лумбални прешлени при 42 младежи (възраст 9-21 год.) [200]. Корелациите между Z-скоровете от двете методики са били умерени до слаби (r = 0.3–0.6). Площите под ROC кривите за откриване на остеопения или преживени нискоенергийни фрактури са били сходни при двете методики – от порядъка на 0.81-0.82 и 0.84-0.85. Въз основа на тези резултати изследователите препоръчват използването на **QUS на петна кост при деца като подходящ скрининг за остеопения** [200].

QUS на петна кост с **апарат Achilles се прилага с успех и при мъже**. Подобно на ситуацията при жените и тук относителният фрактурен риск (odds ratio) при 1 стандартно отклонение понижение е от порядъка на 2.3 (1.4–3.6) за SOS и 2.1 (1.3–3.3) за Stiffness [440]. Чувствителността на методиката за откриване на мъжете с предшестващи фракктури се оказва, както и при жените, малко по-ниска от тази на DXA измерването. Изследователите препоръчват проспективни проучвания преди QUS на петна кост да бъде утвърдено за скринингов метод при мъже [440].

Много задълбочено проучване е това на Gudmundsdottir и сътр. върху 1630 индивиди (1041 жени и 589 мъже) [243]. Те прилагат QUS на петна кост с апарат Achilles и DXA на проксимален фемур. Данните за чувствителността и специфичността, положителната и отрицателната предиктивна сила на методиката и процентът на вярна класификация са подробно

разгледани, като данните на жените са стратифицирани в две подгрупи – под 65 и над 70 год. По-долу са представени оригиналните данни за чувствителността и специфичността на отделните прагови стойности в това проучване (табл. 17).

Таблица 17. *Чувствителност и специфичност на отделните прагови стойности на Т-скора от апарат за QUS Lunar Achilles при откриване на остеопения/остеопороза на проксималния фемур – по [243]*

Праг	Чувствителност, %	Специфичност, %	PPV*, %	NPV**, %	Несъвпадение, %
Жени на възраст 50-65 год. (n = 132), скринирани за остеопения на проксималния фемур (Т-скор < -1.0)					
T < -0.5	100	24	36	100	53
T < -1.0	93	37	39	92	46
T < -1.5	85	51	43	89	39
Жени на възраст 70-85 год. (n = 172), скринирани за остеопороза на проксималния фемур (Т-скор ≤ -2.5)					
T < -2.0	96	25	33	94	55
T < -2.5	89	41	36	91	46
T < -3.0	74	65	45	87	32
Мъже на възраст 70-85 год. (n = 145), скринирани за остеопороза на проксималния фемур (Т-скор ≤ -2.5)					
T < -0.5	100	14	17	100	73
T < -1.0	86	28	18	92	62
T < -1.5	82	49	22	94	46

* PPV – положителна предиктивна стойност; ** NPV – отрицателна предиктивна стойност

За жени във възрастта 50-65 год. авторите предлагат прагова стойност на Т-скора от QUS над -1.0 за идентификация на тези от тях с нормална КМП. В групата жени 70-85 г. Т-скор < -2.5 за жените и < -0.5 за мъжете изключват възможността за нормална КМП (при чувствителност 86-93 %, специфичност 28-44 % и вярна класификация в 33-73 %). Така авторите стигат до изключително важен извод, а именно, че QUS на петна кост не може да се ползва за диагноза на остео-

пороза според критериите на СЗО, но може да я изключи с висока точност при 30-40 % от хората [243].

Обширно проучване върху способността на различните методики да предсказват риска от бъдещи фрактури провеждат Glüer и сътр. [227]. Те сравняват относителния риск (odds ratio) от бъдещи вертебрални фрактури въз основа на данните от конвенционално рентгеново изследване (полуколичествена вертебрална морфометрия), DXA на прешлени и фемур, QUS на петна кост и маркери на костния обмен. Предсказващата сила на отделните величини намалява, както следва: предшестваща вертебрална фрактура (риск 3.9 пъти), Stiffness index на петна кост (риск 2.8 пъти за 1 стандартно отклонение намаление), КМП на прешлените (риск 2.1 пъти за 1 стандартно отклонение намаление) [227]. Това проучване е интересно с това, че то подчертава невъзможността без радиологични изследвания, само въз основа на костните маркери, да се определи бъдещ фрактурен риск.

Наша пилотна разработка бе фокусирана върху QUS с апарат Achilles при постменопаузални жени, като за сравнение се ползва DXA на прешленни тела [21]. В изследването бяха включени 100 постменопаузални жени на средна възраст 48 год., при които бе проведен последователно QUS на петна кост (апарат Lunar Achilles+) и DXA на прешленни тела (апарат Hologic QDR 4500 A). Усредненият T-скор от QUS бе -2.38, а от DXA – -2.06 стандартни отклонения. Двата вида изследване класифицираха приблизително еднакви пропорции жени като здрави (4 спрямо 12 %), остеопенични (55 % и в двата случая) и остеопорозни (41 спрямо 33 %). При откриване на жените с остеопороза QUS имаше 58 % чувствителност и 47 % специфичност. При оценка на повишения риск от фрактури (остеопороза или остеопения) QUS показа 100 % чувствителност и 92 % специфичност. Отрицателната предиктивна сила на QUS надвишаваше положителната.

В експериментален стадий е приложението на апарата Achilles в по-особени клинични ситуации, като например кортикостероид-индуцирана остеопороза [137].

В заключение от казаното дотук, **количественото ултразвуково измерване на петна кост е подходящо средство за първоначален скрининг при съмнение за повишен фрактурен риск. Патологичният резултат налага доизясняване с други методи**.

ДВОЙНОЕНЕРГИЙНА РЕНТГЕНОВА АБСОРБЦИОМЕТРИЯ

Двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия, DXA, днес е „златен стандарт" за поставянето на диагнозата остеопороза, за прогноза на фрактурния риск и за мониториране ефекта на прилаганите интервенции върху КМП [313, 316, 366, 375].

Правилното използване на методиката DXA изисква да се познават добре някои „**горещи точки**", каквито са **контролът на качеството (възпроизводимостта), изработването на собствени референтни бази данни за КМП, правилен разбор в клиничен контекст на множеството параметри**, които ни предоставя измерването на различните предилекционни места (T- и Z-score, зони на интерес и други), **хетерогенност** на костните промени в различните места на измерване.

Контрол на качеството. Възпроизводимост на резултатите (precision)

Познаването на възпроизводимостта на резултатите при използване на дадена техника е от ключово значение за преценка на получаваните стойности и измененията им във времето.

Теоретични основи

Възпроизводимостта на дадена измерваща техника представлява грешката при неколкократни измервания на един и същи обект [226, 272, 349]. За разлика от възпроизводимостта, **точността на измерването (accuracy) отразява съвпадението между измерената с апарата стойност и истинската стойност на показателя**. Тоест възпроизводимостта (precision) касае повторяемостта на един и същи резултат, а точността (accuracy) отразява неговата връзка с истинската величина на измервания параметър. В случая с рентгеновата абсорбциометрия например точността (accuracy) отразява доколко измереното КМС съответства на съдържанието на калций в изследваната костна зона след отделяне от нея на мазнините и мускулите, изгаряне при специална процедура и измерване на теглото на неорганичния остатък. Accuracy errors

(грешките на точността) се определят от производителите на апаратите. Те обикновено са от порядъка на 5–10 % и внасят една и съща грешка при всяко поредно измерване [260].

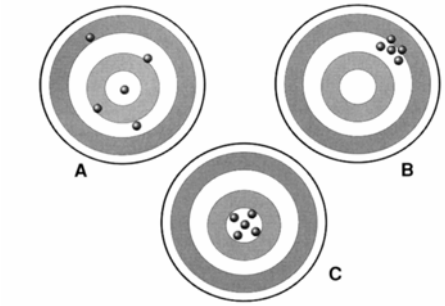
На фиг. 25 е показана принципната разлика между precision и accuracy, като възпроизводимостта може да се отъждестви с разсейване на „попаденията" около истинската стойност (в центъра), докато точността може да се представи като повтарящо се отклонение в една и съща посока (съвпадащо или не с централната точка – истинската стойност).

Фигура 25. *Възпроизводимост и точност на измерването – precision и accuracy*

A – добра точност, ниска възпроизводимост

B – ниска точност, добра възпроизводимост

C – добра точност, висока възпроизводимост („идеалната методика")



В литературата са въведени понятията **краткосрочна** (short-term precision) и **дългосрочна** (long-term precision) възпроизводимост [226, 272, 349]. **Краткосрочната възпроизводимост** се изчислява от неколкократни измервания на едни и същи обекти в един и същ ден или за период от време, не по-дълъг от 2 седмици. За оценката ù е достатъчно **група от 15 обекта да се изследват 3-кратно или 30 обекта – двукратно**. Glüer и сътр. първи дават ясно и точно описание на методологията на изследване на възпроизводимостта [226]. При двукратно изследване на n обекта, **кратковременната възпроизводимост се измерва с т.нар. коефициент на вариация, CV (coefficient of variation)**, който се измерва в % и се изчислява по формулата

$$CV\ (\%) = \frac{\sqrt{\Sigma d^2/(2n)}}{(x_1 ср. + x_2 ср.)/2} \times 100,$$

където d е разликата между 2 измервания на един и същи обект, X_1ср. и X_2ср. са получените средни стойности от всички първи, респ. всички повторни измервания, а n е броят на изследваните обекти [226, 349, 519].

Дългосрочната възпроизводимост се измерва в подълъг период от време, за който обаче не се допуска съществено изменение на измерваната величина. Когато се измерва КМП, е удачно тя да се изследва през 3-6 месеца, за да не се повлияят резултатите от същинските промени в нея и те погрешно да се отчетат като лоша възпроизводимост на методиката [226, 349]. Дългосрочната възпроизводимост е по-ниска от краткосрочната, тъй като отразява не само грешки при репозиционирането, но и малки колебания в калибровката на апаратите, в телесното тегло и меките тъкани на пациентите. Тя се измерва с т. нар. стандартна грешка на измерената стойност, SEE (standard errror of the estimate) [226, 349]. В случаите на двукратно измерване на едни и същи обекти през интервал от 3 месеца е възможно да се определи с добра точност коефициентът на вариация, като се ползва горната формула.

Контролът на качеството представлява ежедневната проверка на функционирането на апарата. За да се приеме, че апаратът е изправен, е необходимо да се познават **правилата за контрол на качеството, фиксирани в Multirule Shewart Charting** (табл. 18) [467].

Таблица 18. *Правила на Shewart за оценка на нормалната калибровка на даден апарат – по [100, 226]*

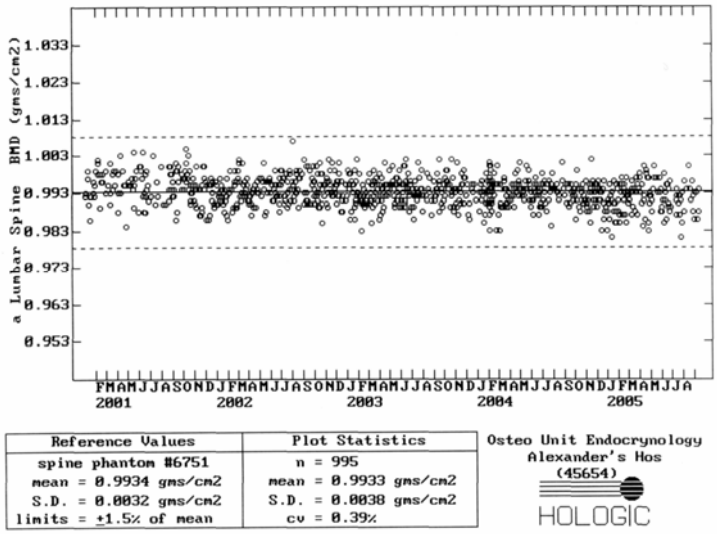
Вид отклонение от зададената стойност на фантома	***Поведение***
1 измерване > ± 1 %	Визуална инспекция на кривата на КК!
1 измерване > ± 1,5 %	Преоценка калибровката на апарата!*
2 поредни измервания > ± 1 %	Преоценка калибровката на апарата!*
Разлика между 2 поредни измервания > 2 % (особено ако двете са с отклонение от ср. стойност > ± 1 %)	Преоценка калибровката на апарата!*
4 поредни измервания > +0,5 % или < -0,5 %	Преоценка калибровката на апарата!*
10 поредни измервания от една страна на средната линия	Преоценка калибровката на апарата!*
* Преоценката на калибровката изисква да се извършат 5 поредни измервания на фантома с репозициониране. Ако средната им стойност се отличава с > ± 1 % от фабрично зададената на фантома стойност, е необходим преглед на остеодензитометъра от оторизиран сервиз!	

Multirule Shewart Charting алармира при три вида промени:

1. Рязка промяна в измерваната средна КМП (виж средната част на фиг. 27)
2. Голямо разсейване на резултатите около средната стойност (виж фиг. 27)
3. Постепенно плавно изместване на кривата на измерваните стойности нагоре или надолу.

Фигури 26 и 27 показват варианти на нормална функция и дисфункция, които позволяват откриването им при визуална инспекция на кривата на контрола на качеството (КК).

Фигура 26. *Запис на контрол на качеството при нормална функция (собствени данни)*

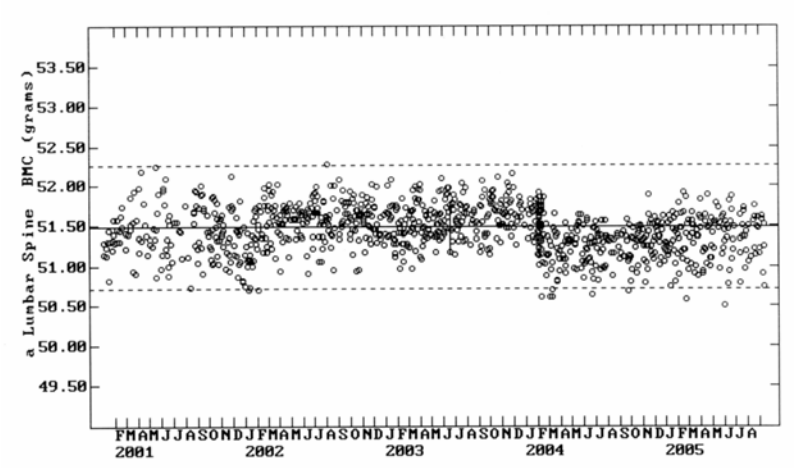


Друг начин за изследване на възпроизводимостта са т.нар. **cusum таблици**, които изискват по-задълбочена математическа подготовка и се прилагат основно в рамките на клиничните изпитания.

Възпроизводимостта на методиката **може да се изследва in vitro**, т.е. върху **фантом за контрол на качеството**, или **in vivo върху доброволци**. Възпроизводимостта на резултатите in vivo се измерва, като групи от 30 лица се подлагат на двукратно изследване в един и същи ден (краткосрочна възпроиз-

водимост) или през 3 до 6 месеца (дългосрочна възпроизводимост) [226, 349].

Фигура 27. *Запис на контрол на качеството при дисфункция – отделни стойности излизат извън допустимите граници (в лявата половина на графиката) и настъпва и рязка промяна в измерваната средна КМП (в средата на графиката)*



Коефициентите на вариация при краткосрочна и дългосрочна възпроизводимост имат важно клинично значение при проследяване на КМП на един и същи пациент във времето. За да се приеме една промяна за достоверна, тя трябва да надхвърля $2\sqrt{2}$ * CV, т.е. приблизително 2.88 пъти по коефициента на вариация [226, 349]. Тази стойност се обозначава с термина „**най-малка значима промяна**" (**Least Significant Change**, LSC). В общия случай това означава промени в КМП от порядъка на 4-5 %. Такива промени са възможни само за по-дълъг период, напр. 18-24 месеца. С други думи, **при проследяване естествената еволюция на костната маса или повлияването ù в хода на дадено лечение, не е оправдано изследването да се повтаря на по-малко от 12-18 месеца. По-чест дензитометричен контрол би имал смисъл само за повишаване комплайънса на пациентите към дадено лечение**.

Особен вид проблеми поставя замяната на един остеоденситометър с друг от същия или по-нов модел [349], както и **сравнението на резултатите, получени от остеоденситометри на различни производители** [164]. В областта на DXA на прешленни тела и бедрена шийка се извършва упорита дейност за кръстосано калибриране на различните видове остеоденситометри и изработване на формули за превръщане на получените с различните апарати стойности на КМП в т.нар. стандартизирана КМП [164, 477].

Според редица автори КК на рентгеновите остеоденситометри включва и **измерване на излъчваната от апаратите радиационна доза** поотделно за пациента и обслужващия персонал [100].

Много добро обобщение на процедурите за КК дава последното изявление на Международното дружество по клинична дензитометрия от 2005 г. [73].

С въвеждането все по-широко в практиката на **количествения ултразвук правилата на КК започнаха да се прилагат и при този вид апарати**. Изключително важно е **да се спазват указанията на производителите** – загряване на детекторите и трансмитерите, температура на въздуха и други (виж главата за QUS по-напред), **както и да се изследва възпроизводимостта *in vitro* и *in vivo* (върху пациенти) за всеки отделен апарат и за всеки оператор**, който работи на него. Така се определя и средна грешка на възпроизводимостта за даден остеоденситометричен център. Тази грешка подлежи на преоценка всеки път, когато започне работа нов оператор. При подбора на пациентите за изследване на възпроизводимостта *in vivo* е изключително важно те да бъдат достоверна извадка от общата популация на кандидатите за измерване в този център. В практически план това означава да се включат подходящи пропорции лица с нормална, понижена КМП и остеопороза [100]. Нуждата от вътрешни за всеки остеоденситометричен център проучвания върху възпроизводимостта е подчертана и в разработка на Morgan и сътр. [439].

Изчисленията на възпроизводимостта изглеждат сложни, поради което се въвеждат автоматизирани процедури за тяхното извършване. Някои апарати, например DXA Hologic и Lunar, предлагат софтуер, който извършва изчисленията за възпрозводимостта *in vitro*. В интернет-сайта на Международ-

ното дружество по клинична дензитометрия, ISCD, е публикувана Excel-таблица, която автоматично изчислява грешката на възпроизводимостта in vivo след въвеждане на резултатите от двукратно измерване на 30 пациенти или трикратно на 15 пациенти (www.iscd.org). Първоначално замислена да обслужва DXA, тя може да бъде пригодена за нуждите на QUS, като вместо КМП в g/cm^2 се въвеждат стойностите на SOS в m/sec, на BUA в dB/MHz или на комбинираните индекси. В някои страни се предлага централизирана услуга за КК на даден остеодензитометричен център, извършвана от външен оторизиран орган [81].

И най-сетне, **КК на даден остеодензитометричен център и неговото документиране са неотменна част от процеса на професионална сертификация и акредитация** [70].

Резултати от контрола на качеството в клиничната практика

Точността (accuracy) и възпроизводимостта (precision) на резултатите от остеодензитометрията е привлякла много отрано вниманието на изследователите. Mazess и сътр. изследват точността на двата референтни за времето си DXA денситометри – Lunar DPX и Holgic QDR 1000 [413]. Те правят различни експериментални замервания върху алуминиеви фантоми и човешки трупен материал с различни пропорции меки тъкани и разработват алгоритми за отграничаване на костните граници [413]. Svendsen и сътр. установяват грешки на точността in vivo от порядъка на 3-5 % за предмишницата, 5.3 % за лумбални прешлени в предно-задна проекция и 10-12 % в латерална проекция, 6.5 % за бедрена шийка, 3 % за трохантерната зона, 6.7 % за интертрохантерната зона и 11-13 % за зоната на Ward [573].

По същото време Orwoll и сътр. правят едно от първите сериозни отчитания на дългосрочната възпроизводимост на DXA в мултицентрова студия [467]. CV % *in vitro* е бил 0.42 ± 0.1 % на антропометричен фантом на прешлени, а CV % in *vivo* е бил 1.1 ± 0.5 % на лумбални прешлени, 1.2 % на бедрена шийка, 1.3 % на трохантера и 2.4 % на зоната на Ward [467]. С тази си разработка изследователите откриват дисфункция на един от остеодензитометрите, наложила неговата замяна. Много от техническите решения, въвеждани в областта на DXA, имат за

цел подобряване на възпроизводимостта [407]. Сравнително рано се търсят и консенсусни решения за стандартизация на процедурите за клинична дензитометрия [164].

Значението на възпроизводимостта се подчертава и разглежда подробно в обзорна статия на Bonnick и сътр. [115]. В нея е представен и математическият апарат, който стои зад изчисляването на CV %. Авторите отбелязват, че без изследване на възпроизводимостта и **без определяне на най-малката значима промяна (Least Significant Change, LSC) е невъзможна интерпретацията на проследяване на КМП във времето с остеодензитометрия** [115]. Потенциалното отражение на възпроизводимостта върху проследяването на КМП във времето е предмет на разглеждане от Phillipov и сътр. [480]. Авторите определят и най-малката значима промяна, LSC, която за лумбални прешлени, бедрена шийка и проксимален фемур е била 0.057 g/cm^2, 0.046 g/cm^2 и съответно 0.036 g/cm^2. **LSC според тях е важен показател, който дава възможност да се оцени каква част от индивидите с КМП около дадена прагова стойност, например Т-скор -2.5, биха могли да бъдат погрешно класифицирани.** Най-големи различия между отделните оператори авторите регистрират за проксималния фемур [480]. Ефектите на ротацията на крака върху измерването на феморалната КМП са добре документирани. Lekamwasam и сътр. отчитат **ефекта на вътрешна/външна ротация на крака с 10^o върху КМП на проксималния фемур** и неговите зони на интерес [365]. Външната ротация повишава средната КМП на бедрената шийка, трохантера и зоната на Ward с 0.005, 0.003 и 0.036 g/cm^2, а вътрешната ротация я намалява с 0.005, 0.003 и 0.006 g/cm^2. Класифицирането на жените като остеопорозни се променя от 14 на 18 %. Значима промяна в КМП на бедрената шийка се наблюдава при 12 % от жените след вътрешна ротация, и при 8 % – след външна. Така изследователите доказват, че малротацията на бедрото е сериозен фактор, влошаващ интерпретацията на серийните DXA скенове [365].

Проследяването на промените в КМП със серийни DXA скенове зависи в голяма степен и от стабилността на апаратурата във времето. Wells и сътр. разглеждат различни ситуации, срещани често в практиката: повреждане на софтуера, малка или голяма промяна в хардуера и други [607]. За 6-

годишен период CV % in vitro на алуминиев фантом на апарат Lunar DPX е бил 0.548 %. Тези автори обръщат внимание на изключително важно правило: преди и след всяка голяма хардуерна и софтуерна промяна, преинсталиране на остеоденситометъра и т.н., да се измерва 10-20-кратно възпроизводимостта върху специалния фантом. Това според тях ще позволи корекция на разликите в резултатите от измерванията преди и след промяната [607].

Различията в работата на различните центрове са тествани от Staal и сътр. [563]. Те обхващат 17 апарата за DXA в 16 центъра. Средните T-скорове от 10 измервания на фантомите са се различавали между отделните апарати с до 0.6 SD за лумбалните прешлени, и с до 0.8 SD за проксималния фемур. При подмяната на апарат Hologic QDR 2000 с модел Hologic 4500 се стига до преместване на 1.1 % от лицата от остеопороза към остеопения на лумбалните прешлени и на 13.4 % от остеопения към остеопороза на проксималния фемур [563].

Въвеждането на **методиката «лъч тип ветрило»** (fan-beam) на мястото на стария „лъч тип молив" (pencil beam) накара редица автори да преоценят възпроизводимостта на резултатите [187, 266]. Henzell и сътр. сравняват моделите Hologic QDR 2000 и Hologic 4500 и установяват еднакви коефициенти на вариация, CV %, на лумбалните прешлени – 1.1 %, както и стойности от 1.2 и 1.0 % за проксималния фемур, 3.2 и 2.8 % за зоната на Ward [266]. Най-добра възпроизводимост е показала предмишницата със CV % на усреднената предмишница (total forearm) от 0.5–0.7 %.

Възпроизводимостта на резултатите от едноенергийната рентгенова остеоденситометрия на предмишницата, SXA, с апарата DTX-100 на датската фирма Osteometer A/S е изследвана от няколко авторски екипа [119, 337, 507]. В таблица 19 са представени публикуваните данни за краткосрочната възпроизводимост на стойностите на КМС и КМП.

В **наше пилотно проучване** си поставихме за цел да определим краткосрочната възпроизводимост на резултатите при едно и също и при две различни изследващи лица, както и дългосрочната възпроизводимост на стойностите на КМП на предмишницата (на т.нар. дистално и ултрадистално място) [19].

Таблица 19. *Публикувани данни за краткосрочната възпроизводимост на резултатите с апарат Osteometer DTX-100*

	Kelly и сътр. [337]	**Rey и сътр. [507]**	**Borg и сътр. [119]**	**Osteometer A/S [468, 469]**
In vitro	0.53%	0.50%	0.36%	**0.5%**
Брой измервания на фантома	78 пъти за 195 дни	131 пъти за 4 месеца	10 месеца	
In vivo				
КМС	0.66%	0.92 ± 0.51%	0.56%	**< 1%**
КМП – дистално място	1.05%	1.11 ± 0.42%	0.83%	
Ултрадистално място		2.06 ± 0.54%		
Брой измервания	9 души по 5 пъти	9 души по 5 пъти		

Възпроизводимостта *in vitro* бе изследвана с помощта на фантом. Възпроизводимостта *in vivo* бе изследвана при 20 млади здрави жени, на които последователно е измерена костната плътност от двама изследователи. Дългосрочната възпроизводимост бе определена 3 месеца по-късно. Възпроизводимостта in vitro на стойностите на КМП бе 0.58%, изчислена като коефициент на вариация. Краткосрочната възпроизводимост in vivo на дисталното място бе 1.65% и 1.86% (съотв. при 2 изследващи лица), а на ултрадисталното – 2.03% и 2.54%. Дългосрочната възпроизводимост бе 2.13% на дисталното и 1.92% на ултрадисталното място. Краткосрочната възпроизводимост на резултатите in vivo е малко по-лоша на ултрадисталното място. Това е така, тъй като там е по-силен ефектът на ротация на ръката при репозициониране. Дългосрочната възпроизводимост на резултатите на дистално място е малко по-ниска от краткосрочната. Това се дължи на естественото остаряване на апаратурата, както и на минимални изменения в КМП и меките тъкани за този период от време.

Последващо **наше проучване** имаше за цел да **оцени КК на едноенергиен рентгенов остеодензитометър за предмишница DTX-100 за период от 3 години, както и да сравни резултатите за КМП на предмишницата, получавани с други 3 апарата** [16]. Дългосрочната възпроизводимост на резултатите in vitro, представена като коефициент на вариация, бе

0,55 % за КМП. С изключение на 2-седмичен период, не бе открито отклонение от нормалната функция на апарата. При сравнение на резултатите от различни остеодензитометри in vivo разликите достигат до 1.2 стандартно отклонение (виж табл. 20).

Анализът на резултатите за КМП на предмишницата, получени с 4 различни апарата, показаха, че:

1. Между апаратите от един и същи модел съществува много добро сходство на резултатите, независимо от липсата на кръстосана калибровка.

2. При сравнението на резултатите от остеодензитометрите на 3-те различни фирми най-малки са разликите между дисталното място на DTX-100, дисталното място на pDEXA Norland и т.нар. дистално място на Medilink Osteoview. Тези места са и най-подходящи са извършване на сравнения. Въпреки това е **по-добре дензитометричното проследяване да се извършва само на един и същи апарат и по-възможност – от един и същи оператор.**

Таблица 20. *Разлики в Т-скоровете на костната плътност, изразени в стандартни отклонения, от близки по време остеодензитометрии на едни и същи жени на 2 различни апарата (собствени данни)*

Средна разлика в SD* между КМП, измерена на дистално място с DTX-100, и:		**Средна разлика в SD* между КМП, измерена на ултрадистално място с DTX-100, и:**	
Дистално място – *DTX-100*	**0.2 n.s.****	Ултрадистално място *DTX-100*	**0.25 n.s.****
Дистално място – *Medilink Osteoview*	**0.5 n.s.****	Ултрадистално място – *Medilink Osteoview*	**1.2 ; p*** <0,05**
Дистално място – *pDEXA Norland*	**0.6 n.s.****	Дистално място – *pDEXA Norland*	**0.7 n.s.****
Проксимално място – *pDEXA Norland*	**1.2; p***<0,05**	Проксимално място – *pDEXA Norland*	**1.1 ; p*** <0,1**

*Стойностите на КМП са изразени в стандартни отклонения от тези на млада здрава пременопаузална популация (Т-скор от съответната за даденията апарат референтна база данни) и тогава е правено сравнението! ** n.s. – статистически незначима разлика, ***p – ниво на статистическа значимост.

Липсата на пълно съвпадение на резултатите обяснихме със:

а) различните изследвани зони на интерес по протежение на предмишницата, които съдържат различни съотношения кортикална/трабекуларна кост;

б) различните принципи на откриване на костните ръбове и оценка на абсорбцията от вградения софтуер;

в) различните референтни бази данни, ползвани от производителите – датска, френска, американска.

За избягване на проблемите от ползването на различни видове апарати в областта на DXA се работи много за **универсална стандартизация при използване на едни и същи фантоми и кръстосано калибриране с тях на различните апарати** [139, 220]. Така поне ще се натрупват данни, които да позволят известно сравнение на резултатите от различните остеодензитометри.

Референтни бази данни за КМП

Конструиране на референтни бази данни. Въпросът за **правилното конструиране на референтните бази данни**, които ще определят **по-нататъшните изчисления на T- и Z-скоровете**, е поставен от самото начало на остеодензитометричните изследвания [369, 373, 557]. В първите години всеки производител е разработвал собствена референтна база данни въз основа на данните на предпочетена от него популационна извадка. Така например Hologic работят с една американска извадка [262], Osteometer A/S ползват датски данни [468] и т.н. Едва през 90-те години на 20-и век се стига до единно становище относно начина, по който да стане изграждането на собствена за дадена популация база данни.

Truscott и сътр. предлагат подходяща методика, която да съчетае данните на 1372 жени от кавказката раса на възраст 20-70 год., които са били прегледани в различни остеодензитометрични центрове на Великобритания [585]. Данните си те представят по 3 различни начина: средни стойности на КМП през 3-годишни периоди за всички жени, отделно за перименопаузалните жени и отделно в зависимост от продължителността на менопаузата при постменопаузалните жени. Изследователите сравняват резултатите си с вложената в дензитометрите Lunar референтна база данни и установяват значимо

по-високи стойности на КМП на лумбалните прешлени при британките, без съществени различия в КМП на проксималния фемур. За изчисляване на пикова костна маса те подбират 270 здрави жени на възраст 20-35 год. и получават стойности от 1.221 ± 0.129 g/cm^2 за лумбалните прешлени (L2-L4) и 1.002 ± 0.120 g/cm^2 – за бедрената шийка [585]. Разликите с пиковата костна маса, предложена от производителя, са били значими: 0.021 g/cm^2 за лумбалните прешлени и 0.022 g/cm^2 – за бедрената шийка. Това проучване предизвиква критики от работещите по референтната база данни на Lunar. Mazess и сътр. съобщават, че техните данни са основани на 8000-9000 жени и се различават само с 1-2 % от тези на Truscott и сътр. [404]. Освен това той привежда довода на Европейската фондация по остеопороза, според която пикова костна маса би следвало да се изчислява въз основа на данните на лица на възраст 20-39 год. Малко по-рано от Truscott и сътр., Petley и сътр. Публикуват данни за значението на локалните данни за КМП в Южна Англия, които отново предизвикват критика от страна на R. Mazess като представител на Lunar Corp.

В опит да се потърси мост между различаващите се бази данни за КМП на фемура Pearson и сътр. провеждат мащабна стандартизация на измерването на проксималния фемур, като ползват антропометричен фантом от прешлени [477]. При това те сравняват данни от апарати на трите най-големи производители – Hologic, Lunar, Norland, и установяват например, че стойностите за КМП на бедрената шийка се разминават с 3.3 до 6.2 % между Hologic и Lunar [477]. 2 години по-късно Mazess и сътр. публикуват регресионни уравнения за превръщане на резултатите от един апарат в друг [404]. Така възниква и концепцията за стандартизирана КМП (sBMD), която се изчислява по различни формули от резултатите на тримата големи производители, като дава единна база за сравнение.

По същото време в Hologic се водят спорове около базата данни за КМП на проксималния фемур и неговите зони, които довеждат до повсеместното възприемане на базата данни NHANES III. Looker и сътр. разглеждат нивата на КМП последователно при жени [386], после при двата пола [388] и чак тогава въвеждат съвременната база данни за КМП на проксималния фемур [387]. Интересното в тяхната работа е точното разграничаване на различните подгрупи сред населението:

бели американци, бели американци с испански произход, чернокожи американци и т.н.

В отговор на тези търсения, Mazess и Barden публикуват осъвременена версия на референтната база данни за КМП на Lunar [408]. В нея те комбинират данни от САЩ и Европа върху извадка от 12 000 души и установяват редица интересни зависимости:

1. КМП на бедрената шийка, но не и на трохантера, спада с възрастта. Следователно, спадът в усредената КМП на проксималния фемур (total hip) се дължи преди всичко на промените в бедрената шийка.

2. До 50-годишна възраст няма загуба на КМП от бедрената шийка, а тази от лумбалните прешлени започва след 40-годишна възраст и докъм 50-годишна възраст се дължи основно на увеличаване на скенираната площ.

3. 20 % от изследваните жени на възраст ≥ 50 год. са имали остеопороза на едно от двете централни места.

4. Телесното тегло е имало далеч по-силно влияние върху КМП, отколкото ръстът. Ефектът, асоцииран с промяна в телесното тегло от 1 kg е отговарял на този, наблюдаван при промяна на възрастта с 1 год.

Значението на собствените данни за КМП на дадена популация, като база за сравнение с използваните от производителите, продължава да привлича вниманието на различни изследователски общности [479]. Добър пример за съвременна база данни е създадената за норвежки мъже и жени на средна възраст [223]. В сравнение с референтната популация на производителя Lunar норвежците и по-възрастните норвежки са имали не много, но значимо по-ниска КМП на трохантера, зоната на Ward и усреднения фемур, а норвежките на средна възраст са имали по-висока целотелесна КМП. Въпреки това разликите не са надвишавали 4 % в нито един от случаите, което позволява, според авторите, базата данни на производителя Lunar да се ползва в клиничната практика [223]. В това проучване се поставя въпросът за това, че пиковата костна маса при норвежците е малко по-различна от вложената в остеодензитометрите. В по-нататъшна разработка по темата друг норвежки екип измерва КМП при пременопаузални жени [348]. Те започват измервания върху 145 случайно подбрани жени на възраст 13-39 год. Най-високи средни стойности на

КМП на лумбални прешлени, проксимален фемур и цяло тяло авторите регистрират в групата 25-29 год., докато 13-19-годишните са имали най-висока средна КМП на бедрената шийка и трохантера. Така те заключават, че средните пикови стойности на КМП на норвежките жени са с 3.4–5.1 % по-високи от тези в Европейско-Американската референтна база данни [348].

Голям интерес в последните години предизвикват епидемиологичните проучвания сред азиатски групи население. Публикувани са референтни данни за КМП на японски жени и се предлага ползването на специфични за даденото население прагови стойности за диагноза на остеопенията/остеопорозата [291, 442]. Групи японски жени и мъже са участвали и в проспективно проучване, което е имало за цел да отграничи процента „бързо-губещи кост" сред тях [617]. Лонгитудиналните промени в КМП сред китайски жени са обект на проучване от Tang и сътр. [577]. Тяхната разработка има няколко достойнства. Първо, те показват нагледно приложение на различни статистически методи, „изглаждащи" кривите на нормалната КМП. Второ, те потвърждават хипотезата за по-бърза костна загуба от лумбалните прешлени и проксималния фемур между 50 и 59-годишна възраст, която се забавя след 60-годишна възраст. И трето, установяват, че с времето е възможна промяна в пиковите стойности на КМП в дадена популация. За това те цитират различни влияещи фактори от начина на живот. Основната им препоръка обаче е много важна: средните стойности на пиковата КМП в дадена популация да се актуализират редовно във времето, например на 10-годишен период [577]. В опит да отговорят на този апел други китайски изследователи предлагат **различни методи за определяне на пикови стойности от кривите на нормата: избор на най-висока стойност на КМП от самата крива, избор на петилетка с най-висока средна КМП или изчисляване с уравнения, получени от обработката на кривата** [612].

Данни за референтна КМП са публикувани и за много други популации, например арабски и т.н. [69]. Продължават и опитите да се намерят стойности на нормата за КМП на места на измерване извън референтните. Така например Mazess и сътр. оценяват възрастово обусловените загуби на лумбална КМП в предно-задна и странична проекция [409]. В тази своя

работа те установяват най-ниски средни Z-скорове (-1.6) на лумбалния гръбнак в профил, последвани от зоната на Ward (среден Z-score = -1.3) и лумбалния гръбнак в профил или проксималния фемур (среден Z-score = -1.1). Така те доказват по-голямата чувствителност на лумбалната КМП в странична проекция за откриване на възрастово обусловените промени [406]. Съвсем естествено принципите на изграждане на референтни бази данни за КМП се прилагат и при QUS. В по-горните раздели бяха споменати редица епидемиологични проучвания с QUS в разнообразни представителни групи население. Те са продължение на редица по-ранни, пилотни проекти за установяване на възрастови криви на ултразвуковите параметри [188, 584].

Решаващи за поставяне на диагнозата остеопороза са стойностите на КМП, вложени в Т-скоровете. Всъщност **подходите към изработване на референтна база данни са два. Разширеният подход изисква определяне на средни стойности на КМП за всички възрасти. Съкратеният подход разчита на съставяне само на референтна група за пикова костна маса, въз основа на която да се изчисляват Т-скоровете.** Затова споровете около правилността на възприетите норми за пикова костна маса продължават и до днес.

Пикова костна маса и производни Т-скорове

Gürlek и сътр. обръщат внимание на значимостта на ползваните за изчисляване на Т-скорове пикови стойности на КМП [248]. При млади турци те сравняват приложението на американски пикови стойности и Т-скор, и локален Т-скор и намират драстично спадане на процента на понижена КМП (от 50.3 % на 14.0 % на лумбалните прешлени; и от 60.8 % на 14.6 % на бедрената шийка) при ползване на местните норми. Така те предлагат **за всяка популация да се ползва собствена нормативна база и Т-скор**, които да намалят свръхдиагностицирането на остеопенията и остеопорозата [248]. По същия начин Levasseur и сътр. сравняват Т-скоровете на лумбалния гръбнак в три референтни популации: две френски и една американска [374]. Те установяват, че референтните стойности на американците са били по-високи от тези при французите. Като ги прилагат в една група от 2887 пациенти на възраст 20-87 год., те получават честота на остеопорозата от 32 % при

ползване на американските референтни стойности и съотв. 22–24 % при ползване на френските норми [356]. Ето защо въпросът за собствените референтни бази данни излиза на все по-преден план в специализираната литература [369, 373].

Интервалът, в който се достига пиковата костна маса, продължава да бъде обект на разгорещени дискусии [113, 503, 543]. В своя обзор Seeman посочва, че рисковите и протективните фактори са различни за възрастта до 20 год. и след 30-40-годишна възраст [543]. В своя оригинална разработка Bonjour и сътр. подчертават, че във възрастта 14-15 год., момичетата вече са натрупали 99.2 % от максималната КМП на прешлените, и 100 % от КМП на бедрената шийка [113]. Recker и сътр. прилагат друг подход към проблема – те измерват приноса на третото десетилетие от живота към увеличението на КМП. За КМП на лумбалните прешлени той е бил 6.8 % и 4.8 % – за предмишницата. Тези автори локализират спирането на костното натрупване във възрастта между 28.3 и 29.5 год. [484]. Много хубава представителна разработка върху пиковата костна маса са публикували Nguyen и сътр. [453]. Те потвърждават известния вече факт, че пиковата костна маса и плътност се постигат във възрастта между 20 и 25 год. и че те се достигат по-рано при жените, отколкото при мъжете. С това свое проучване те поставят и ударението върху предшестващия период от живота на подрастващите като ключов момент за профилактична намеса в рамките на стила на живот и промоцията на здравето [453].

Интересът към пиковата костна маса включва и **обемната костна плътност**, ОКП. Графиката на нейното натрупване се оказва малко по-различна от тази на равнинната КМП. В едно съвременно проучване Henry и сътр. установяват, че по време на растежа костното минерално съдържимо и размери растат стръмно нагоре, което резултира в постепенно нарастване на ОКП [266]. ОКП на лумбалните прешлени се достига между 22- и 29-годишна възраст, докато на бедрената шийка – много порано, около 12-годишна възраст. Пикова ОКП на ултрадисталния радиус се достига средно около 19-годишна възраст [266].

В заключение, достигането на добра пикова костна маса, и то навреме, е важен въпрос. **Подобряването на пиковата костна маса в детството и юношеството би следвало да бъде основна цел на програмите за промоция на здравословен начин на живот**.

Хетерогенност на КМП и промените в нея в различните места на измерване

Още в зората на остеодензитометричните изследвания е станало ясно, че **корелациите между КМП на различните места на измерване са статистически значими, но далеч от идеалните**. Mazess и сътр. са едни от първите, които съобщават, че при измерване на КМП на проксималната предмишница поне 35-40 % от жените до 70-годишна възраст и 15-20 % от тези над тази възраст биха били класифицирани погрешно в сравнение с измерването на лумбални прешлени [410]. Въпросът за корелациите между измерванията бе разгледан частично в предходен раздел. За пълнота на изложението тук ще цитираме резултатите от едно съвременно проучване върху съвпадението (конкордантността) на измерванията на двете основни предилекционни места – лумбални прешлени и проксимален фемур. G. Woodson изследва разпределението на Т-скоровете на лумбални прешлени и проксимален фемур сред 5051 жени, преминали през DXA в един клиничен център за период от 10 год. [610]. Той намира съвпадение в диагностичната класификация на пациентките според гръбнака и фемура в 56 % от случаите. В 39 % от случаите налице е била разлика в класифицирането от една категория (т.е. остеопения-остеопороза или нормална КМП-остеопения), а в 5 % е била налице разлика от две категории (нормална КМП-остеопороза). В тази своя публикация авторът класифицира **различията като физиологични, патофизиологични, анатомични, артифициални (създадени изкуствено) и технически** и дава подробно разяснение по отделните различия. Физиологичните различия той обосновава с различната адаптивна реакция на скелета към механични усилия (например доминантен-недоминантен крайник, различна костна загуба с възрастта), докато патофизиологичните са резултат от болестно състояние или лекарства (например остеосклероза/остеохондроза на прешлените или лечение с кортикостероиди). Анатомичните различия авторът отдава на различното съотношение кортикална/трабекуларна кост (а те са два отделни компартимента) в различните места, а артифициалните се дължат на артефакти в зоните на измерването (копчета, бариева каша, калциеви таблетки и др.). И най-сетне, техническите различия произлизат от различното позициониране на пациен-

та, различния хардуер и софтуер, и различните видове възможен анализ на скеновете [610].

Днес връзката между отделните измервания се описва с по-широкообхватния термин „**хетерогенност на КМП**". Смята се, че хетерогенността на промените в КМП е залегнала и в хетерогенността на типовете остеопорозни фрактури [534].

В **наша пилотна работа** [17] се опитахме да открoим хетерогенността на промените в КМП в различните скелетни участъци, като:

1) се изследва разликата в костните промени на различните места на измерване при едни и същи лица;

2) се изследва корелацията между отделните места на измерване и зони на интерес.

В проучването бяха включени 70 жени на възраст 22-73 год. (средна възраст 51.5 ± 15.3 год.). Средният им BMI беше 24.1 ± 3.8 kg/m^2, а средната възраст на настъпване на менопаузата (34 жени) – 50.5 ± 2.9 год. Критерии за изключване бяха наличието на ранна менопауза (под 43 год.), предшестващи фрактури, заболявания или прием на медикаменти, за които се знае, че повлияват избирателно даден вид кост или дадени места на измерване.

КМП бе изследвана с двойноенергиен рентгенов абсорбциометър QDR 4500 A Elite на фирма Hologic, USA. Измерванията се извършиха съгласно препоръките на фирмата производител на бърза скорост (fast array). КМП беше определена като сборна величина за измерваното място – съотв. лумбални прешлени L_1-L_4 (lumbar spine), проксимален фемур (total hip), усреднена предмишница (total forearm), както и поотделно за различните зони на интерес.

Прешленната КМП бе измерена в предно-задна проекция и определена като средна величина от плътностите на L_1-L_4 (виж фиг. 28). В тази проекция прешлените съдържат вероятно 30-40 % спонгиоза [464]. На проксималния фемур (total hip) се обособиха 4 зони на интерес (виж фиг. 29):

- бедрена шийка (femoral neck) – правоъгълен сегмент в дисталната част на бедрената шийка, перпендикулярен на осевата линия,
- зона на Ward – квадратен сегмент от бедрената шийка, разположен в мястото на най-ниска КМП,
- трохантерна зона (trochanter) – отграничаваща големия трохантер,

- интертрохантерна зона (intertrochanter) – разположена дистално от трохантерната зона и бедрената шийка.

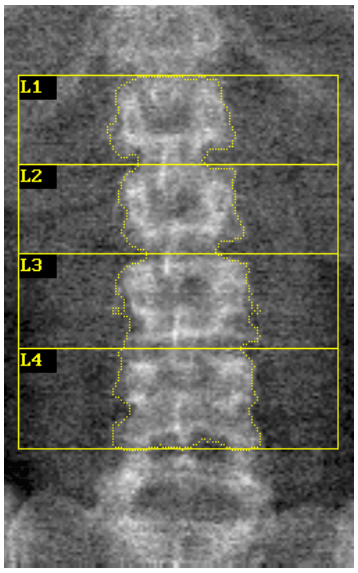
За тези 4 зони е известно, че интертрохантерната и трохантерната са предимно кортикални места; бедрената шийка включва поравно кортикална и трабекуларна кост, а зоната на Ward – около 70 % трабекуларна кост [103].

На предмишницата (total forearm) бяха обособени 3 зони на интерес (region of interest, ROI) (виж фигура 15):

- ултрадистална (UD ROI), обхващаща 15 mm от протежението на улната и радиуса, проксимално от точката им на допир;
- зона на дисталната трета (⅓ ROI, 33% ROI), разположена на 20 mm от двете страни на точката, разделяща средната и долната трета на радиуса и улната;
- "междинна зона" (MID ROI) – разположена между горните 2 зони.

Известно е, че тези зони на интерес съдържат различни съотношения трабекуларна/кортикална кост. UD ROI съдържа около 60 % трабекуларна кост, MID ROI – около 20 %, а 1/3 ROI – само 1-3 % [104].

Фигура 28. *Изображение на лумбалните прешлени при DXA в предно-задна проекция (собствени данни)*



Фигура 29. *Изображение на проксималния фемур (total hip) и зоните на интерес при DXA в предно-задна проекция (собствени данни)*

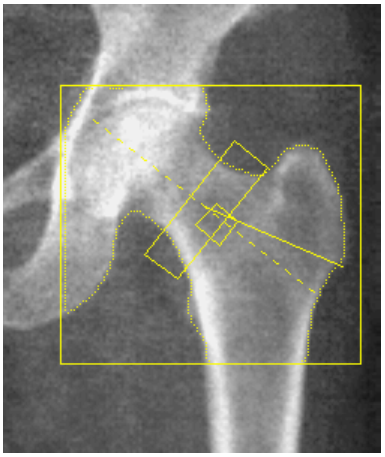


Таблица 21 обобщава получените за различните места на измерване и зони на интерес средни стойности на Т-скоровете. В проксималния фемур най-ниски Т-скорове се установиха на богатите на трабекуларна кост места – бедрена шийка и зона на Ward. Те са много по-близки до получените за лумбалните прешлени данни (-1.52 и -1.35 стандартни отклонения за бедрена шийка и зона на Ward, и -1.54 за лумбални прешлени). На предмишницата, обратно, по-ниски са Т-скоровете на кортикалните зони (MID и 1/3 ROI). Те са дори по-ниски от тези на лумбалните прешлени.

Таблица 22 представя степените на корелация между Т-скоровете на основните 3 места на измерване, както и между основните места на измерване и отделните зони на интерес. Като цяло корелационните коефициенти се колебаеха между 0.6 и 0.8. Проксималният фемур и лумбалните прешлени корелират по-добре с богатите на трабекуларна кост зони на интерес в предмишницата – UD и MID ROI. Лумбалните прешлени корелират почти еднакво с всички зони на проксималния фемур. От своя страна проксималният фемур показва по-добра корелация с предмишницата, отколкото с лумбалните прешлени. При това Т-скорът на предмишницата корелира по-добре с кортикалните зони в проксималния фемур.

Таблица 21. *Т-скорове на КМП в трите класически места на измерване и техните зони на интерес (собствени данни)*

Място на измерване/ зона на интерес	Среден Т-скор (станд. отклон.)	95%-ен доверителен интервал	Максимална-минимална стойност
Лумб. прешлени	-1.54	-2.19/-0.90	-5.15/+1.99
Проксимален фемур (total hip)	-1.41	-1.88/-0.94	-3.44/+1.85
Зона на Ward	-1.52	-2.24/-0.80	-4.16/+1.86
Бедрена шийка (neck)	-1.35	-1.90/-0.81	-3.51/+1.84
Трохантерна зона	-1.01	-1.51/-0.52	-3.41/+2.62
Интертрохантерна зона	-1.23	-1.66/-0.79	-3.00/+1.51
Предмишница (total)	-1.68	-2.42/-0.94	-4.20/+1.49
Ултрадистална зона (UD)	-1.05	-1.87/-0.24	-3.56/+3.40
Междинна зона (MID)	-1.82	-2.57/-1.07	-4.63/+1.26
Зона на дисталната 1/3	-1.67	-2.37/-0.97	-4.32/+0.97

Таблица 22. *Корелации между основните три места на измерване и отделните им зони на интерес (представени са корелационните коефициенти r) – собствени данни*

Място на измерване/ зона на интерес	Лумбални прешлени	Проксимален фемур (total hip)	Предмишница (total forearm)
Проксимален фемур (total hip)	0.60		0.80**
Зона на Ward	0.61*	-	0.54
Бедрена шийка (neck)	0.67	-	0.59
Трохантерна зона	0.71	-	0.67*
Интертрохантерна зона	0.46	-	0.85*
Предмишница (total)	0.70*	0.80**	
Ултрадистална зона (UD)	0.80**	0.82**	-
Междинна зона (MID)	0.63*	0.78**	-
Зона на дисталната 1/3	0.64*	0.61*	-

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

Таблица 23 показва степените на корелация между Т-скоровете на различните зони на интерес на проксималния фемур, а таблица 24 – на предмишницата. Като цяло корелациите са много добри – корелационните коефициенти са между 0.7 и

0.9. Съседните по място сходни по костен състав зони на интерес корелират най-добре помежду си. За проксималния фемур по-добри са корелациите между бедрената шийка и зоната на Ward, както и между трохантерната и интертрохантерната зона. На предмишницата и ултрадисталната, и зоната на дисталната 1/3 корелират по-добре с междинната зона (MID ROI), отколкото помежду си.

Таблица 23. *Корелации между зоните на интерес в проксималния фемур (представени са корелационните коефициенти r, p < 0,05) – собствени данни*

Място на измерване/ зона на интерес	Бедрена шийка (neck)	Трохантерна зона	Интертрохантерна зона
Зона на Ward	0.94	0.64*	0.59
Бедрена шийка (neck)		0.71	0.62*
Трохантерна зона	0.71**		0.79**
Интертрохантерна зона	0.62*	0.79**	
Проксимален фемур (total hip)	0.77**	0.91**	0.77**

* p < 0.01, ** p < 0.001

Таблица 24. *Корелации между зоните на интерес в предмишницата (представени са корелационните коефициенти r, p < 0,05) – собствени данни*

Място на измерване/ зона на интерес	Ултрадистална зона (UD ROI)	Зона на дисталната ⅓ (33% ROI)
Ултрадистална зона (UD ROI)		0.69*
Междинна зона (MID ROI)	0.78**	0.92**
Зона на дисталната ⅓ (1/3 ROI)	0.69*	
Усред. предмишница (total forearm)	0.85**	0.93**

p < 0.01, ** p < 0.001

Всички корелации, посочени в таблици 22-24, са статистически значими (p < 0.05).

Нашето изследване подчертава **значението на съотношението кортикална/трабекуларна кост**. **Корелациите между Т-скоровете са най-добри на сходните по костен строеж места на измерване, напр. предмишница – проксимален фемур** (виж табл. 22), както и между сходните зони на интерес

(виж табл. 23 и 24). Важно за практиката е да се има предвид, че корелациите между обособените зони на интерес са винаги статистически значими, но не много добри. От друга страна обаче, **различните зони на интерес на фемура например са имали еднаква предсказваща сила по отношение на риска от бедрени фрактури** [103].

В заключение, **нашата работа откроява хетерогенността на промените в КМП в различните скелетни участъци. Тази хетерогенност налага данните от остеодензитометричните изследвания да бъдат приемани критично и тълкувани само като част от общ клиничен план. Става ясна и нуждата от задълбочено и диференцирано изучаване на поведението на кортикалната и трабекуларната кост в различните скелетни участъци в норма и патология.** На трето място се очертава и нуждата от ясна постъпкова стратегия за скрининг и диагноза на остеопенията и остеопорозата в широки групи изследвани лица.

Хетерогенността на промените в различните места на измерване на КМП е проблем, който стана особено актуален през последните 5-7 години с набирането на широк опит с методиката DXA. Наличието на поне 3 класически места на измерване и на множество обособени зони на интерес създава редица методологични и клинични проблеми. В една своя разработка върху 120 амбулаторни пациентки на възраст над 65 год. Greenspan и сътр. намират остеопороза при 29 % въз основа на КМП на лумбални прешлени в предно-задна проекция и при 66 % при използване на странична проекция. Въз основа на проксималния фемур изследователите намират остеопороза при 55 % от жените, при 43 %, използвайки предмишницата, и при 19 %, използвайки целотелесна КМП [240]. Несъответствията при класифицирането те обясняват с различията в Т-скоровете на трите места на измерване поради факта, че възрастните жени губят повече кост на богатите на спонгиоза места в добавка на сенилно обусловените загуби и на кортикална кост. Ето защо те призовават за изработване на единен критерий при използване на специфични места на измерване [240]. В свое проучване върху 2313 жени Deng и сътр. изследват диагностичната хетерогенност, дължаща се на използването на прешлената/феморалната КМП [162]. Те установяват следните различия:

1. В около 30 % разликите между T- и Z-скоровете на лумбалните прешлени и проксималния фемур са над 1 стандартно отклонение, а в 20.8 % (за Z-скоровете) и в 15.2 % (за T-скоровете) – над 2 стандартни отклонения.

2. С напредване на възрастта тенденцията проксималният фемур да предоставя по-високи T- и Z-скорове в сравнение с лумбалните прешлени се заличава.

3. Корелациите между T- и Z-скоровете на лумбалните прешлени и проксималния фемур са от порядъка 0.50–0.72 и намаляват с напредване на възрастта.

4. Ако се прилага скениране само на едно място, фемур или прешлени, 17.9 % съотв. 27.3 % от лицата с остеопения и 1.3 % / 2.9 % от тези с остеопороза на едното от двете места биха били класифицирани като здрави.

Тази разработка на Deng и сътр. е изключително важна, защото тя представя в обобщен вид **основните разминавания между фемур и прешлени и дава представа за размера им** [162].

Сходни разминавания в получените T-скорове са публикувани от Aoki и сътр. [58] при изследване на 625 жени, и от Nelson и сътр. [449] при 537 жени. В изследването на Aoki и сътр. Лумбалните прешлени имат среден T-скор, сходен с този на трабекуларните зони от проксималния фемур [78].

Причините за **разликите в средните T-скорове на измерваните места** се дискутират широко в литературата [59, 162, 449].

Изтъкват се:

1. Начални разлики в пиковата костна маса още във възрастовите групи 20-29 и 30-39 год. [162].

2. Различен профил на костна загуба от бедрена шийка и лумбални прешлени. Тя е различна по време на настъпване, а също и по вид [516].

3. Различно съотношение кортикална/трабекуларна кост на различните скелетни места, както и различна кинетика на костната загуба дори и в рамките на един и същи вид кост, но на различни места [59].

Задълбочена работа публикуват и учени от Австралия. Philipov & Phillips изследват хетерогенността на КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур при 7050 жени и 702 мъже, преминали през един DXA апарат [481]. При жените

чувствителността за откриване на остеопороза на едно от двете места е била 87.1 % за прешлените (в предно-задна проекция) и 45.1 % за проксималния фемур, а при мъжете – съотв. 69.3 % и 67.5 %. Сериозни разминавания, с класифициране като „остеопороза" според едното изследване и като „нормална КМП" според другото, е имало само в под 4.5 % при двата пола, но те са били 3.1 пъти по-чести при жените, ако се ползва само проксималният фемур [481].

Jergas & Genant публикуват сходна разработка, която оценява смисъла от **едновременното изследване на двете основни места (прешлени и фемур)** при откриването на остеопороза на прешлените [298]. Според тях съчетаното им използване **не подобрява диагностичната чувствителност** по отношение на остеопороза на прешлените, но двата метода биха посочили различни индивиди като рискови. Така те решават, че едновременното измерване на двете основни места се нуждае от по-нататъшна проспективна оценка.

Трудностите, свързани с използването на Т-скорове на различни места на измерване и различната възрастова кинетика на Т-скоровете, са станали тема на редица публикации [59, 192, 195]. Допълнително объркване внасят и различните техники на измерване. Faulkner и сътр. сравняват средния Т-скор за 60-годишна бяла жена от кавказката раса, измервайки петна кост (QUS), проксимален фемур и лумбални прешлени в две проекции (DXA), лумбални прешлени с количествена компютърна томография (QCT) и предмишница (DXA) [195]. Така за възрастта 60 год. средните Т-скорове са достигали от -2.5 (лумбална QCT) до -0.7 (QUS). Съответно честотата на остеопорозата се е колебаела между 3 % според петната кост и 50 % за QCT на лумбалните прешлени. Затова авторите смятат, че не е разумно да се прилага универсален Т-скоров критерий, а такъв следва да се изработи поотделно за всяко място на измерване [195].

Други автори пък предлагат **формули за приравняване на КМП на различните места на измерване** [444]. Така например измерванията на КМП на предмишницата могат да се съпоставят с тези на проксималния фемур, като от Т-скора на предмишницата се извади 0.6 (при възраст 50-60 години) или се добави 0.7 (при възраст над 70 год.) [5]. Разработени са и регресионни уравнения за превръщане на Т-скоровете, но те могат да дадат големи отклонения при отделните индивиди [444].

Проблеми с класифицирането на остеопорозата и остеопенията в зависимост от измереното място се установяват **и при мъжете**. Stoch и сътр. публикуват разработка, сходна с тази на Greenspan и сътр. [240] при възрастни жени и изследват трите основни места на измерване с DXA с добавка QUS на фаланги [568]. 21 % от 206-те мъже на възраст над 50 год. са имали остеопороза поне на едно от трите централни места на измерване с DXA – лумбални прешлени, проксимален фемур и бедрена шийка. 51 % от тях биха били пропуснати като здрави, ако се ползва само QUS на фаланги, а измерването само на прешлените би пропуснало 37 % [568]. Така авторите подкрепят валидността на хетерогенността и при мъжете.

Две големи студии разглеждат въпроса за **различните референтни бази данни, използвани при мъжете**. Richy и сътр. прилагат 5 различни референтни бази данни към КМП на 311 мъже на възраст 30-91 год. (средна възраст 60.5 год.) [511]. Те коментират предложението на някои учени за мъжете да се ползват женските норми, тъй като фрактурният риск е свързан с конкретна стойност на КМП, а не на Т-скора. Най-големи вариации в зависимост от прилаганата база данни те намират на проксималния фемур: 7 % остеопороза според женските норми на базата данни NHANES или 15.6 % според мъжките норми на същата база данни. Най-малките вариации те откриват при лумбалните прешлени: 18.1 % остеопороза, ако се ползват женските норми на Hologic и 29.6 % при ползване на местни норми. Ето защо изследователите преценяват, че всяко епидемиологично проучване върху честотата на остеопорозата и остеопенията би следвало да се съпровожда от коментар за значението и влиянието на използваната референтна база данни [511]. Значението на референтната база данни се подкрепя и от разработката на McMahon и сътр., които измерват лумбална КМП на 45 мъже с два различни остеоденситометъра: Lunar DPX и Norland Excel [417]. Независимо от високите корелации между абсолютните стойности на КМП ($r = 0.99$, $p < 0.001$), Т- и Z-скоровете са били обект на големи различия. Така авторите подчертават **значимостта на стандартизацията на референтните бази данни за мъже** [417].

Faulkner & Orwoll провеждат изследване при мъже по дизайна, прилаган от тях и при жени [193]. Те си поставят 3 основни въпроса за разрешаване:

1. Може ли определението на СЗО и прагът от -2.5 стандартни отклонения да се прилагат и при мъже?

2. Коя референтна база данни да се ползва при изчисляване на Т-скоровете – женската или мъжката?

3. Може ли за различните места на измерване и зони на интерес да се прилага един и същи критерий за Т-скора?

На тези въпроси те отговарят, като сравняват данните за мъже на възраст 50 и повече години, получени с DXA, QCT и QUS. Различията между Т-скоровете са били подобни на тези при жените. Критерий на Т-скора < -2.5 подценявал истинското разпространение на остеопорозата сред мъжете, освен при QCT, когато този критерий е водел до надценяване. Интересното е, че различията между отделните места на измерване и зони на интерес са били по-малки при използване на мъжката референтна база данни, а не на женската. За да получат разпространение на остеопорозата, подобно на фрактурната честота, авторите въвеждат прагов Т-скор между -1.8 и -2.3 за DXA и QUS, и -3.1 за QCT [193]. В заключение, изследователите смятат, че приложението на стандартния Т-скор от -2.5 като ключов за диагнозата „остеопороза" при мъже крие редица недостатъци.

Недостатъци на Т-скора

Част от проблемите, свързани с различията между Т-скоровете на отделните места на измерване и зони на интерес, се крият в самата същност на Т-скора. Lenchik и Watts находчиво отбелязват, че **Т-скорът по принцип представя една средна стойност т.е. регресия към средната стойност** [367]. В практически план това означава, че **на популационно ниво Т-скорът отразява с 95%-на вероятност истинските средни стойности на КМП**. **На индивидуално ниво обаче разликата в стандартните отклонения (толкова по-големи, колкото е по-малка изследваната популация) може да доведе до значителни различия** [367]. Подобни разсъждения привеждат и McMahon и сътр., които сравняват Т- и Z-скоровете на лумбалните прешлени на 59 жени, изследвани на апарати Lunar DPX и Norland Excel [418]. Големите различия между изчисляваните Т- и Z-скорове те отдават на хетерогенността на референтните популации и различния размер на стандартното отклонение (нехомогенност на дисперсиите в статистиката) [418].

От друга страна, **Т-скорът е продукт на изчисления**, основани на пиковата костна маса. Както отбелязва R. Mazess в свой коментар, групата на „младите здрави пременопаузални жени" (върху която се изчислява пикова стойност) традиционно включва един по-широк възрастов диапазон, например 20-39 год. или дори 20-45 год., а не само петилетката около най-високата регистрирана стойност на КМП [406]. Лекото намаление на КМП във възрастта между 35 и 45 год. R. Mazess обяснява с увеличаването на костния диаметър и скенирана площ, без то да е свързано с повишаване на фрактурния риск [406]. В отговор на този коментар Löfman защитава концепцията си за Т-скора и доказва, че за изграждане на референтна стойност за пикова костна маса и Т-скор практически е достатъчна група от 100 (ако се ползва параметричен статистически метод) до 120 индивиди (ако се ползва непараметричен метод) [385]. Löfman предлага да се ползват като алтернатива конкретни прагови стойности на КМП вместо Т-скор.

Влиянието на **прилаганите статистически методи за обработка** на референтните данни илюстрира и работата на Price и сътр. [492]. Те обработват данните за КМП на лумбалните прешлени на 953 жени и данните за КМП на проксималния фемур при 1018 жени без фрактури. По кривите на КМП те тестват 4 различни регресионни уравнения. Накрая авторите избират съчетанието от две или три линейни уравнения, описващи различните възрастови участъци на кривата на КМП, като най-подходящо. Различията в ползваните регресионни уравнения, описващи зависимостта на КМП от възрастта, са достигали 0.044 g/cm^2 на лумбалните прешлени и 0.022 g/cm^2 на проксималния фемур [492]. Така те подчертават значението на метода за анализ на референтната КМП, избиран от производителите на остеодензитометрите.

Много критично проучване за различията в ползваните Т-скорове публикуват Gnudi и сътр. [230]. Те изследват данните на 1200 менопаузални жени, от които 441 са имали предшестващи фрактури. Няма добро съвпадение между наличието на фрактура и диагнозата на остеопорозата съобразно Т-скора (индекси на Cohen и Younden под 0.4). Затова те предлагат **Т-скорът да се интегрира в контекста на задълбочена и комплексна оценка на фрактурния риск, включваща големите рискови фактори извън КМП** [230].

Опитвани са различни подходи за намаляване на недостатъците на Т-скора, които са вложени в самото му създаване. Abrahamsen и сътр. изпробват стандартизация на Т-скора в първите 5 год. след менопаузата по оригинален алгоритъм, но въпреки това не успяват да преодолеят анатомичните различия между различните места на измерване [58]. Така те също стигат до извода за кокретни прагове за риска в зависимост от мястото на фрактурите и клиничния контекст [58]. Sahota и сътр. предлагат за простота да се ползва Т-скорът на този от измерените лумбални прешлени, който е с най-ниска стойност [508]. Различията между Т-скоровете на отделните прешлени са достигали до средно 1.2 стандартни отклонения (0.7–1.7), като най-високи стойности в 37.7 % от случаите е показал L_2, а най-ниски (в 61 %) – L_4. В крайна сметка авторите признават, че техният подход би довел до рекласифициране на половината от изследваните жени и би поставил огромна терапевтична дилема в клиничната практика [528].

Методиката, основана на Т-скоровете, макар и лесна за приложение, крие някои слабости. Изследователите и производителите в областта на остеодензитометрията продължават да търсят нови начини за подобряване на диагностичните качества на измерването на лумбалните прешлени и проксималния фемур.

Подобрения и перспективи при скенирането на лумбалните прешлени и проксималния фемур

Новости при проксималния фемур

Новостите в остеодензитометрията на проксималния фемур се свеждат до **3 нововъведения: оценка на дължината и ъгъла на бедрената шийка, едновременна оценка на двете бедрени шийки и изследване на нови зони на интерес**.

Връзката между геометрията на бедрената шийка и фрактурния риск изглежда вече доказана. Bergot и сътр. изследват различни сегменти от скенираното поле на проксималния фемур и стигат до извода, че дължината на бедрената ос (**hip axis length, HAL**) е геометричната величина, която корелира най-добре с фрактурния риск [87]. Те предлагат да се разработи процедура за автоматично изчисление на разстоянието между двата трохантера и бедрената глава, която заляга нап-

ример в разработките на фирма Lunar. Днес се знае, че **всеки допълнителен сантиметър дължина на бедрената шийка увеличава фрактурния риск с 10-20 %** [77]. Днес HAL се изследва рутинно и влиза в набора данни от епидемиологични проучвания [233]. По-сложен анализ на структурните свойства на бедрената шийка предлагат Khoo и сътр. [340]. Техният метод обаче е прекалено сложен и се влияе извънредно много от позиционирането на бедрото по време на скенирането. Друг подход е едновременното измерване на двата проксимални фемура, което намалява грешката на възпроизводимостта и помага особено в случаите на гранични стойности на КМП [194]. Трети подход за увеличаване чувствителността на остеоденситометрията на проксималния фемур е въвеждането на специфични кортикални и трабекуларни зони на интерес. Prevhral и сътр. предлагат две нови зони на интерес: трабекуларна, която представлява вписана в проксималната феморална метафиза окръжност; и кортикална, която представлява правоъгълник, разположен хоризонтално във феморалното стъбло непосредствено под малкия трохантер [490]. От всички зони на интерес трабекуларната зона се асоциира с най-висок релативен риск (odds ratio) за фрактури на бедрената шийка. Кортикалната зона пък дава информация за носещ тежестта на тялото костен участък [490].

Независимо от различните нововъведения **КМП на проксималния фемур (total hip) остава „златен" стандарт за диагноза и мониториране**. Selby и сътр. се опитват да изчисляват усреднена КМП на фемура от различните зони и я сравняват с пряко измерваната [545]. Така те установяват, че изчисленията не могат да заменят преките измервания, тъй като при мониториране Standard error of the estimate е била 59 % от действително измерената [545]. Днес проксималният фемур все повече и повече се утвърждава като място за мониториране на костните промени в различните интервенционни клинични проучвания [371].

Новости при лумбалните прешлени

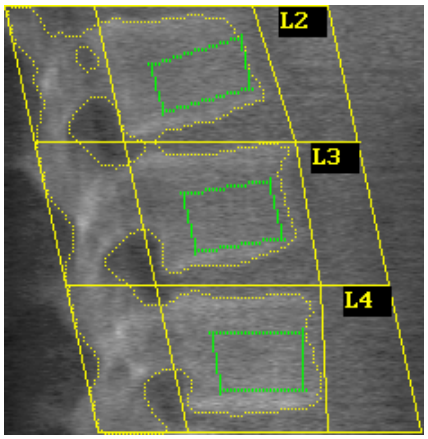
Продължава търсенето на **най-подходящо уравнение, описващо промените в КМП на лумбалните прешлени под влияние на възрастта**. Начините за изграждане на референтна крива на КМП принципно са два. Единият използва средни стойности и стандартни отклонения за дадени възрастови групи и ги включва в крива. Това е по-простият начин, но кривата

не може да бъде съвсем изгладена, а винаги съществува и рискът две съседни възрастови групи да имат различия в КМП, обратни на очакваните. Вторият, по-сложен начин, изисква всички стойности на възрастта и КМП да се подложат на регресионен анализ и да се избере онзи модел, който покаже най-добри параметри. Така кривата изглежда гладка, но понякога е невъзможно промените в КМП да се опишат с едно единствено уравнение, а се губи и представа за стандартното отклонение (т.е. разсеяността) на стойностите. Greer и сътр. описват съвременния подход при създаване на кривите на нормата [241]. Те прилагат експоненциален модел, в който най-важната величина е отстоянието от менопаузата. Така те предлагат модел, който да отговаря във висока степен на данните от разрезните проучвания (или на старите способи) [241].

Влиянието на дегенеративните промени на гръбнака върху стойностите на КМП изглежда извън съмнение [101, 102]. Muraki и сътр. провеждат проучване при 630 жени на средна възраст 73.3 ± 6.9 год. като изчисляват специфичен точков сбор (метод на Kellgren-Lawrence), който да описва степента и вида на дегенеративните промени на гръбнака: остеофити, остеосклероза, стеснени дискови пространства и спондилолистеза [441]. Така те установяват силна положителна зависимост между точковия сбор и КМП на лумбалните прешлени, но не и на проксималния фемур. Така при лицата с тежка спондилоартроза, сколиоза и т.н. по-уместно е да се разчита на стойностите на КМП от проксималния фемур (при липса на тежка коксартроза) [441]. Много интересно проучване върху влиянието на гръбначната сколиоза публикуват Jaovisidha и сътр. [296]. При липса на остеоартроза жените с изолирана („чиста") сколиоза са имали значимо понижена КМП на проксималния фемур и бедрената шийка, докато КМП на лумбалните прешлени, макар и малко по-ниска от тази на контролите, не е била значимо променена. Така те предлагат наличието на сколиоза да служи като фактор в полза на ранното започване на кост-съхраняващо лечение [441]. Дегенеративните промени на гръбнака са и причината за намаляваща във времето корелация между DXA на лумбалните прешлени и pQCT на дисталния радиус. В свое проучване Schneider & Börner утвърждават по-широкото приложение на остеоденситометрията на предмишница в случаите на тежки гръбначни изменения [536].

Един обещаващ метод за изследване с DXA на лумбалните прешлени е **измерването в латерална проекция**, което изобразява по-богати на трабекуларна кост участъци (прешленните тела без задните израстъци) и създава условия за изчисляване на обемна КМП (ОКП) на прешлените [102] (фиг. 30).

Фигура 30. *Изображение на L2-L4 при DXA на лумбални прешлени в латерална проекция (собствени данни)*



DXA на лумбалните прешлени в латерална проекция (lateral spine)

Съвременните апарати за DXA, например Hologic QDR 4500 или Lunar Expert, позволяват измерването в странична проекция да стане посредством ротация на рентгеновия източник и детекторите, а не на пациента, който остава в стабилното положение легнал по гръб [276]. Така се подобрява значително възпроизводимостта на този вид измерване, която е била основно притеснение на редица изследователи, въвели методиката “Lateral spine”. Larnach и сътр. правят многократни измервания на трупен фантом и на 100 пациенти [360]. Те установяват, че единствено L_3 е добре видим във всички случаи и тогава грешката на възпроизводимостта, CV %, е под 1.1 %. Оценката на КМП на прешленните тела и срединните им участъци (почти чиста спонгиоза; кортикалните пластинки са изключени от анализа) се характеризира с CV от 3.8 % и 4.6 %. Разминаванията се дължат основно на ротация в аксиалната плоскост

[360]. Duboeuf и сътр. смятат, че при добро изобразяване (каквото обикновено е възможно в положение легнал по гръб), грешката на възпроизводимостта, CV, е по-ниска за усреднението L_2-L_4 (1.15 %), отколкото за изолирания L_3 (1.96 %) [177]. Blake и сътр. утвърждават измерването в положение легнал по гръб, като препоръчват едновременно измерване на КМП на лумбалните прешлени и в двете проекции [109]. Възпроизводимостта на КМП на прешленните тела, срединните участъци и ОКП са били от порядъка на 2.1 %, 3.0 % и 2.5 %, а при добавка в изчисленията на коригиращ коефициент: съотв. 1.2 %, 2.4 % и 1.5 %. За стандарт те ползват CV % на лумбалните прешлени в предно-задна проекция – 0.8 % [109]. Така се опитват да утвърдят използването на латералния скен при мониторирането на костните промени. Съвременно изследване на възпроизводимостта на равнинната и обемната КП на прешленни тела и бедрена шийка провеждат Leslie и сътр. [370]. В него те показват, че докато възпроизводимостта на равнинната и обемната КП на прешленните тела са сходни (CV % = 1.1–1.5 %), то равнинната КМП на бедрената шийка превъзхожда ОКП на същата (1.0 % спрямо 2.0 % грешка) [400]. Възпроизводимостта на КМП на прешленните тела в латерална проекция е основната причина те засега да не се приемат за мониториране. Смята се, че най-малката значима промяна, LSC, е значимо по-висока от промените под влияние на възрастта или различни интервенции, т.е. не позволява мониторирането да става за кратък период [105]. Това се доказва и от прецизна разработка на Blake и сътр., които отчитат ефекта на циклично лечение с етидронат и разделят величината на промяната от лечението на грешката на възпроизводимостта [98]. Така те получават съотношения (odds ratio), като очакването е те да са колкото се може по-високи. За лумбалните прешлени в предно-задна проекция това съотношение е било 1.0, за прешленните тела в профил – 0.89, за срединните участъци – 0.65 и за ОКП на прешленните тела – 0.78. Така те доказват, че **за оценка на промените в КМП под влияние на различни заболявания или медикаменти стандарт е измерването на лумбални прешлени в предно-задна проекция** [108].

По подобен начин измерването на лумбални прешлени в предно-задна проекция превъзхожда измерването в латерална проекция, ако се изследват корелациите между КМП и меха-

ничната издръжливост на прешленните тела [92]. Bjarnason и сътр. изследват 14 лица *post mortem* и намират корелационни коефициенти между КМП и якостта от r = 0.48/0.51 (*in situ/in vitro*) за предно-задната проекция и r = 0.45/0.71 (*in situ/in vitro*) в латерална проекция [92]. Така те доказват, че *in situ* латералната проекция отстъпва на предно-задната. Техните изводи се потвърждават и от изследване на точността на измерванията (accuracy) върху трупен материал, осъществено от Sabin и сътр. [527]. За КМС в предно-задна проекция те установяват неточности (accuracy errors) от 14 %, а в латерална: от 33 % за прешленните тела, 23 % за срединните участъци и 12 % за ОКП [527].

Голямото предимство на измерването на лумбални прешлени в латерална проекция се състои в неговата висока и ненадмината чувствителност към ранните промени, които настъпват в богатите на спонгиоза участъци на прешлените. Така например Mazess и сътр. изследват възрастовите криви на КМП на прешлените в двете проекции и регистрират спад в КМП за периода между 50- и 80-годишна възраст от 18 % (или 0.6 % годишно) при предно-задна проекция и от 35-40 % (1.4 % годишно) при латерална проекция [409]. Това е причина и за факта, че с латерална DXA по-голям брой индивиди се класифицират като такива с остеопения/остеопороза, отколкото със стандартното предно-задно измерване. Това става видно в една разработка на Finkelstein и сътр., които сравняват DXA на лумбални прешлени в двете проекции с количествена компютърна томография, QCT, на вертебралната спонгиоза [201]. Те намират по-добра корелация между QCT и КМП на срединните участъци на прешлените и в прешленните тела в латерална проекция (r = 0.536), отколкото с КМП в предно-задна проекция (r = 0.382). Годишният спад в КМП на прешлените в предно-задна и латерална проекция и на срединните им участъци е бил 0.48 %, 0.60 % и 0.88 %. Латералната проекция е установявала остеопения в редица случаи на нормална КМП в предно-задна проекция. Така авторите заключават, че латералната DXA идентифицира повече пациенти с остеопения от предно-задното измерване, вероятно поради по-точна оценка на трабекуларната костна маса [201]. Друго проучване на Goh и сътр. потвърждава линейния характер на корелацията между КМП на лумбалните прешлени в двете проекции и утвърждава из-

ползването на латералната проекция като чувствителен показател за състоянието на трабекуларната кост [232]. **Ненадминатата чувствителност на DXA на прешлените в латерална проекция за откриване на ранни изменения в спонгиозата** се потвърждава и от проучване **при кортикостероид-индуцирана остеопороза** [528]. В него Reid и сътр. откриват, че в латерална проекция Z-скоровете на лекуваните жени са били средно -1.42 (или 70.8 % от нормата за възрастта), докато в предно-задна проекция те са били средно -0.91 (или 90.3 % от нормата за възрастта) [528]. Подобен феномен наблюдавахме и ние в нашата разработка при жени със системен лупус еритематодес, лекувани с кортикостероиди (виж фиг. 16).

Изследването на прешленните тела в латерална проекция позволява **изчисляване на ОКП**, което е друго голямо предимство на методиката. Yu и сътр. сравняват резултатите от изчислената ОКП на прешлените от DXA измерването с директно измерване с QCT при жени със и без вертебрални фрактури [618]. Най-голяма площ под ROC кривите те установяват за QCT (0.81), следвано от латералната DXA (0.72) и стандартното измерване (0.65). В същия порядък спада и релативният риск (odds ratio) за едно стандартно отклонение: 3.67 за QCT, 2.00 за латералната DXA и 1.54 – за стандартното измерване. Така авторите подреждат методиките според диагностичната им чувствителност в следния ред: QCT, латерална DXA, стандартна DXA [618].

Другото голямо предимство на обемната в сравнение с равнинната КП е, че тя отчита трите измерения, т.е. в известен смисъл и размерите на тялото. Alekel и сътр. изследват вариабилността на равнинната и обемната КП, която се асоциира с телесните размери [64]. В предно-задна проекция вариабилността е достигала 34 %, докато в латерална тя е била от порядъка 6-9 %. Така те обясняват значимостта на изследване на ОКП при индивиди с много големи или с много малки телесни размери [64].

Значението на ОКП бе вече дискутирано в подробности в раздел *Обемна костна плътност на предмишницата*.

ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД НА КОНСЕНСУСНИТЕ СТАНОВИЩА ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЛИНИЧНАТА ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ И КОЛИЧЕСТВЕНИЯ УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

Две консенсусни конференции, през 1991 и 1993 г., се опитват да изяснят клиничната диагноза на остеопорозата и едва втората успява да завърши с одобрено определение на остеопорозата [143]. Същото определение заляга в основата на доклада на специалистите от СЗО от 1994, в който се слагат основите и на дензитометричното определение на остеопорозата (T- и Z-score) [611]. В този доклад подробно са описани рисковите фактори, препоръчваните диагностични процедури, както и възможностите за интервенция. По същото време излиза и историческата статия на Kanis и сътр. „The Diagnosis of Osteoporosis" [326]. В нея подробно се разяснява критерият на T-скора и за „златен стандарт" за диагноза на остеопорозата се посочва DXA на прешлени тела или бедрена шийка. Засегнати са и някои методологични проблеми: наличието на нормално разпределение на стойностите на КМП в населението, плавното припокриване на фрактурния риск между отделните диагностични категории, възможностите за различия между изследваните места, както и разликата между равнинната (т.нар. видима, apparent) и истинската (true) обемна КМП. Малко по-подробно са разгледани диагностичните процедури в последваща публикация на същия екип от 1997 г. [329], както и в практически насоки за приложението на остеодензитометрията от 1996 г. [319]. Тези публикации не касаят предсказването на фрактурния риск, а само поставянето на диагнозата „остеопороза". Тези три доклада са предизвикали дискусия, тъй като в определението на остеопорозата в едни е присъствал знакът „<", а в други знакът „≤" -2.5 стандартни отклонения. Днес се знае, че оригиналната идея е знаците да бъдат „≤". Докладът от 1997 г. допуска при по-младите индивиди измерването на КМП да става на което и да е било от трите основни места (прешлени, фемур, предмишница), докато за по-възрастните се препоръчва основно измерване на проксималния фемур [329]. В този доклад по-подробно са разграничени оценката на фрактурния риск от диагнозата на

остеопорозата и са разгледани подробно клиничните рискови фактори, диагностичните процедури и терапевтичните опции. Междинен доклад на Международната остеопорозна фондация, IOF, от 1999 г. препоръчва измерването с предимство на проксималния фемур, особено при по-възрастните хора [218]. **През 2000 г. IOF отива по-далеч и предлага единствено измерването на КМП на проксималния фемур да се ползва за поставяне на диагнозата „остеопороза**" [313]. През следващата година се появяват няколко публикации, които се опитват да тълкуват постигнатите дотогава становища. P. Delmas се застъпва за по-широкото приложение на определението на СЗО към другите места на измерване и обръща внимание на разумното използване на клиничните рискови фактори за измерване на фрактурния риск [160]. National Institutes of Health, NIH, в САЩ публикуват методични указания, в които се набляга основно на рисковите групи и опциите за действие [457]. **През 2002 г. обаче Международното дружество по клинична дензитометрия, ISCD, препоръчва използването на критериите на СЗО (Т-скора) при измерванията на лумбалните прешлени (в предно-задна проекция), проксималния фемур (total hip), бедрената шийка (femoral neck) или трохантера** [366]. В същото становище ISCD не разрешава използването на критериите на СЗО за никое от периферните места [429]. По този начин другите скелетни места (извън лумбалните прешлени и фемура), независимо от използваната техника на измерване, не се признават за поставяне на диагнозата „остеопороза". По същото време Kanis и сътр. търсят най-правилния подход при приложението на Т-скора като отправна точка за терапевтична намеса и правят разбор на различните видове фрактурен риск (абсолютен, относителен, глобален, за дадено място, за целия живот) въз основа на КМП [314]. През същата 2002 г. излизат и едни от най-обширните и съвременни методични указания по остеопороза – Канадският гайдлайн за клинична практика [128]. Канадските методични указания по остеопороза са здраво стъпили на медицината на доказателствата и търсят разумен компромис при решенията на клиничните проблеми. През 2003 г. ISCD прави отстъпка към периферните методики и одобрява ползването на рентгеновата абсорбциометрия на зоната „⅓" на дисталния радиус [366]. За останалите методики, включително и коли-

чественият ултразвук, остава отворен въпросът за създаването на прагове на риска, съобразени със специфичния апарат и измерваната популация.

Резюмето от специалния доклад на ISCD излиза и в списанието на IOF Osteoporosis International [375]. Този доклад на ISCD от 2003 г. става причина за размяна на доста противоположни становища между екипи на ISCD и IOF. В своя разбор върху становището на ISCD, Kanis и сътр. като представители на IOF, повдигат следните критики [315]:

1. Предложените показания за измерване на КМП „всички жени над 65-годишна възраст и всички мъже над 70-годишна възраст" според тях отговарят на големите финансови възможности на САЩ, но не и на европейските страни. Показанията за остеоденситометрия според Kanis и сътр. би следвало да са в унисон с местните приоритети на здравните системи.

2. Предложението на ISCD задължително да се измерват двете основни места – прешлени и фемур (а там, където едно от тях е неподходящо – и дистална предмишница) и за диагностични цели да се ползва по-ниският Т-скор. Според IOF този подход ще доведе единствено до увеличаване на броя лица с диагностицирана остеопороза, без да допринесе с нищо за по-пълна оценка на фрактурния риск.

3. Предложението на ISCD за диагноза на остеопорозата при млади мъже и пременопаузални жени да се ползва Z-скорът става отправна точка за търсене на клинична интерпретация, която би била различна в специфични групи и популации.

В свой отговор към направените критични забележки Lewiecki и сътр. признават, че част от набелязаните проблеми все още нямат „здраво" научно обяснение, но защитават практичността на направените предложения и тяхната отвореност към нови допълнения и изменения [376].

Последната конференция на ISCD се състоя през юли 2005 г. и на нея бяха внесени някои незначителни изменения, които са изброени в обобщен вид в Приложение 5.

Международните консенсуси и Методични указания залегнаха и в изработването на българските Методични указания за добра практика по остеопороза от 2005 г., в чието изработване взеха активно участие представители на Българските дружес-

тва по ендокринология, ревматология и клинична дензитометрия [27].

Най-съвременните методични указания за диагноза и поведение при остеопороза са тези на Немското дружество по остеопороза от 2006 г. (Leitlinien des Deutschen Fachverbandes für Osteoporose).

Изводи за клиничната практика

Международните консенсуси предлагат за оценка на общия фрактурен риск да бъде използвано кое и да е от трите места на изследване. За оценка на фрактурния риск на дадено предилекционно място се препоръчва измерването на КМП да стане точно на това място.

За поставяне на диагнозата остеопороза до 60-65-годишна възраст по-голяма е чувствителността на остеодензитометрията на лумбални прешлени, а след тази възраст – на проксималния фемур (total hip). За поставяне на диагноза остеопороза се приема по-ниската от двете стойности на Т-скоровете на проксималния фемур или бедрената шийка. При технически трудности или напреднали дегенеративни промени се използва и предмишницата. В последните години за подобряване на прогностичната точност остеодензитометрия се извършва едновременно на поне две места.

За оценка на промените в КМП под влияние на различни заболявания или медикаменти засега стандарт е измерването на лумбални прешлени в предно-задна проекция, но постепенно се налага и измерването на проксималния фемур (total hip).

БЪЛГАРСКИТЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТТА НА ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯТА И КОЛИЧЕСТВЕНИЯ УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

Настоящото изложение не претендира за пълнота, а прави общ преглед на етапите в научните търсения в областта на остеоденситометрията и количествения ултразвук на костите у нас. Цитираните по-долу трудове са пречупени през собственото виждане на автора и не претендират за изчерпателност на изложението.

У нас методът SPA е въведен през 1976 г. от Дядов и сътр. [33]. През 1972 г. Дянков и Катранушков публикуват описание на метод, който и досега намира приложение при рентгеновата фотоденситометрия [38, 335]. В областта на компютърнотомографските методи за измерване на костна плътност работят редица екипи – И. Делов и сътр. [31, 32], С. Табаков и сътр. [51], С. Цветкова и сътр. [54]. С. Цветкова публикува и първата референтна база данни за обемна костна плътност на прешленни тела. Е. Енчев и С. Симеонов работят за първи път у нас с двойноенергиен рентгенов остеоденситометър за цяло тяло на фирмата Lunar [48, 49]. Класическата рентгенова диагностика на остеопорозата също намира широко приложение у нас [36].

В раздела *Честота на остеопорозата и остеопенията* бяха детайлно представени основните жалони в епидемиологичните проучвания за честотата на остеопорозата в България. През последното десетилетие у нас се наложиха няколко центъра, които проявяват траен научен интерес към остеоденситометрията и нейните клинични приложения. В София се намират някои от водещите центрове в тази област: Секторът по остеопороза на Александровска болница и Клиниката по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на СБАЛЕНГ. Обстоятелството, че изследователите от Сектора по остеопороза на Александровска болница имаха възможността първи у нас да работят с едноенергиен рентгенов остеоденситометър за предмишница DTX-100, а по-късно и с последния клас апарати за DXA на цяло тяло Hologic QDR 4500 A предопредели естествени интереси в областта на измерванията на КМП, епидемиологичните и методологичните проблеми на остеопо-

розата. Собствените проучвания, цитирани в настоящия труд, са дело именно на този екип. Този екип стана и основател на Българското научно дружество по клинична дензитометрия, БНДКД.

Изследователите в СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев" са допринесли с много проучвания за популяризиране и изясняване на проблема „остеопороза" [5, 7, 8]. В този център работят активно изтъкнати изследователи с международен престиж. Едни от първите разработки на проблема фотонна абсорбциометрия са реализирани именно там [35, 37]. Сериозен е приносът им към изследването на костните промени при захарен диабет [2, 34, 166-168], при приложение на морфометричните техники [28, 36]. Днес сериозни интереси са фокусирани върху епидемиологията на рисковите фактори [3, 6, 8, 9, 52], познанията за остеопорозата [4, 5], количествения ултразвук [120], както и върху различни аспекти на вторичната остеопороза [39-41]. Неслучайно тези научни екипи станаха инициатори за създаването на Българската лига за профилактика на остеопорозата, която има най-големи успехи в обучението на пациентите и получи редица престижни международни награди за дейността си. Също така неслучайно е и изработването на поредица референтни ръководства [27, 36, 44].

Клиниката по ревматология на болницата „Св. Ив. Рилски" в София традиционно работи в областта на вторичните остеопорози, и по-специално кортикостероид-индуцираната остеопороза [50, 55]. Изследователите ревматолози също разполагат с двуенергиен рентгенов остеодензитометър.

Клиниката по ендокринология на Университетската болница във Варна е един от водещите центрове в областта на остеодензитометрията у нас. Снабдени също с рентгенов остеодензитометър за предмишница DTX-100 (SXA), а по-късно – DTX-200 (pDXA), изследователите от този център са едни от най-продуктивните в областта на епидемиологията и референтните криви на КМП при жени и мъже (първи у нас данни за мъже) [29, 30, 53], както и в областта на костните изменения при захарен диабет [11-13, 42, 43, 110, 111]. Неслучайно и най-съвременното ръководство „Диабетно стъпало" е плод на труда на варненски автор [10].

Клиниката по ендокринология на Университетската болница в Пловдив е хронологично първата у нас, която разполага-

ше с двуенергиен рентгенов остеодензитометър и отрано насочи интереса на изследователите към проблема „остеопороза" [48, 49]. Изключително перспективни са проведените от екипа на Клиниката в Пловдив изследвания върху промените в КМП и калциурията при лечение на болни с остеопороза с индапамид [49].

Количествената компютърна томография търпи съвременно развитие във Военна болница в София [45].

През последните години заработиха и няколко нови апарата за централна DXA: в Болница „Лозенец" – София, в 23-то ДКЦ – София, в Медицински център „Biocheck" – София, в I МБАЛ – Пловдив, в частен медицински център в Пловдив, в Медицински център „Феникс" в гр. Добрич.

През последните години страната беше залята и с голям брой (> 100) апарати за количествен ултразвук. Засега липсват обобщени резултати от приложението им, но се очертават **2 тенденции: липса на достатъчна стандартизация и качество в техническото изпълнение на изследването и липса на универсален подход в клиничната интерпретация на резултатите**. На тези въпроси в теоретичен план отговаря и настоящият труд. Ясна е нуждата от научно-практически разработки за оценка на мястото на количествения ултразвук в цялостния контекст на фрактурния риск, риска от остеопороза и управлението на болните. Ясна е и нуждата от практическо ръководство за работа с количествен ултразвук и рентгенова остеодензитометрия.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Въпросник за предварителен подбор на пациенти с висок риск от остеопороза

Този въпросник ще ви помогне да оцените *Вашия индивидуален риск* за наличие на остеопороза.

Всеки от възможните отговори носи определен брой точки**. Съберете ги!**

1. Чупили ли сте кост при незначително падане:

Да: гръбначен прешлен – 2 т., бедрена шийка – 3 т., предмишница – 1 т., други – 1 т.

Не – 0 т.

2. Била ли е диагностицирана у вас остеопороза на рентгенови снимки на костите?

Да	2 т.
Не	0 т.

3. Чупили ли са кости (ръце, крака, гръбначен стълб) в напреднала възраст вашите майки, сестри, лели?

Да	3 т.
Не	0 т.

4. Имате ли рязко смаляване на ръста (с 3 до 10 см) през последната година?

Да	2 т.
Не	0 т.

5. Каква е Вашата възраст?

До 40 г.	-1 т.
40-50 г.	0 т.
50-60 г.	1 т.
60-75 г.	2 т.
над 75 г.	3 т.

6. Налице ли е ранно спиране на менструацията (преди 45-годишна възраст)?

Да	2 т.
Не	0 т.

7. От колко години нямате менструация?

До 10 г.	0 т.
До 20 г.	1 т.
Над 20 г.	2 т.

8. Какво е Вашето телесно тегло?

Под 50 кг	2 т.
50-60 кг	1 т.
60-75 кг	0 т.
Над 75 кг	-2 т.

8. Пушите ли над 5 цигари дневно?

Да	1 т.
Не	0 т.

9. Пиете ли повече от 2 кафета дневно?

Да	1 т.
Не	0 т.

10. Консумирате ли ежедневно млечни продукти (сирене, кашкавал, мляко)?

Да	-1 т.
Не	1 т.

11. Имате ли ревматоиден артрит, тиреотоксикоза, чернодробна цироза, хронична бъбречна недостатъчност, болест на Кушинг?

За всяко едно заболяване по 1 т.

12. Лекувани ли сте за повече от 3 месеца с кортизонови препарати (дехидрокортизон, преднизон, урбазон или др.)?

Да	2 т.
Не	0 т.

Приложение 2

Сертифицирани от FDA рентгенови абсорбциометри за периферни кости

(по [114], стр. 301-344). Посочени са производителите и имената на апаратите.

Фирма Schick Technologies, Inc., Long Island City, NY, USA
accuDEXA™ (за средна фаланга на средния пръст)

Фирма Norland, a CooperSurgical Company, Ft. Atkinson, WI, USA – 2 модела: Apollo™ (за петна кост), pDEXA® (за предмишница)

Фирма Osteometer MediTech Inc., Hawthorne, CA, USA – 2 модела DexaCare® G4 (за предмишница), DTX-200 DexaCare® (за предмишница)

Фирма Lunar (GE Medical Systems, Madison, WI, USA)
PIXI® (Peripheral Instantaneous X-ray Imager) – за предмишница и петна кост

Фирма Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Deutschland
XCT 2000™ – за pQCT на предмишница

Приложение 3

Одобрени от FDA апарати за количествен ултразвук (по [114], стр. 301-344).

Посочени са производителите и имената на апаратите

Фирма Lunar (GE Medical Systems, Madison, WI, USA) – 3 модела Achilles+™; Achilles Express™, Achilles Insight™

Фирма Osteometer MediTech Inc., Hawthorne, CA, USA
DTU-one Ultrasure®

Фирма Norland, a CooperSurgical Company, Ft. Atkinson, WI, USA
McCue C.U.B.A. Clinical™

Фирма Sunlight Medical Ltd., Tel Aviv, Israel
Omnisense™ 7000S Ultrasound Bone Sonometer

Фирма Quidel Corp., San Diego, CA, USA
QUS-2® Calcaneal Ultrasonometer

Фирма Hologic Inc., Bedford, MA, USA
Sahara Clinical Bone Sonometer®

Приложение 4

Алгоритъм за оценка на състоянието на пациента при QUS със Sahara

- Приблизително половината от всички постменопаузални жени, изследвани със Sahara, са с висок фрактурен риск и трябва да бъдат насочени към звена за провеждане на DXA.
- Резултатите съответстват на данните, предоставени от Националния здравен институт на САЩ, според които 55% от жените на възраст над 50 год. са с намалена костна маса или остеопения.

Оценката на риска според Т-скора при изследване със Sahara може да се прави с помощта на представения по-долу алгоритъм, като чувствителността за откриване на остеопороза е оптимална (82%) за граница на Т-скора ≤ -1, а специфичността е оптимална (94%) при Т-скор ≤ 0. Това означава практически, че стратифицирането на риска от остеопороза може да се извърши по следния начин:

- **Висок фрактурен риск (Sahara Т-скор** < -1)**:** 54% от постменопаузалните жени имат Sahara Т-скор под -1.0.
  - 90% от тази група са с остеопороза или остеопения при последващо DXA изследване.
  - 82% от пациентите с остеопороза (доказана с централна DXA) спадат към тази група (чувствителност = 82%).
- **Умерен до висок фрактурен риск (Sahara Т-скор** < 0)**:** 80% от постменопаузалните жени имат Sahara Т-скор под 0
  - 85% от тази група са с остеопороза или остеопения при последваща DXA.
- **Нисък фрактурен риск (Sahara Т-скор** > 0)**:** 20% от постменопаузалните жени имат Sahara Т-скор над 0.
  - 6% от тази група са с остеопороза при последваща DXA.

Приложение 5

СТАНОВИЩЕ

на Международното дружество по клинична денситометрия, юли 2005 г.

Показания за измерване на костната плътност, КМП

- жени на възраст над 65 години;
- жени в менопауза под 65 години с рискови фактори;
- мъже на възраст над 70 години;
- възрастни лица с фрактури;
- възрастни лица, страдащи от болести или състояния, свързани с намалена костна маса или повишена костна загуба;
- възрастни лица, приемащи лекарства, свързани с намалена костна маса или повишена костна загуба;
- всяко подлагано на медикаментозно лечение лице;
- всяко лице, което не се лекува и при което наличието на бърза загуба на костна маса би довело до необходимост от лечение.

Жени, при които е спряла собствената секреция на естрогени, подлежат на преглед за определяне необходимостта от тестване на костната плътност в съответствие с показанията по-горе.

Референтни бази данни за Т-скоровете

- да се ползва единна база данни за жени от кавказки произход от всички етнически групи (без разлика на раса)
- да се ползва единна база данни за мъже от кавказки произход от всички етнически групи (без разлика на раса)

За зоните на проксималния фемур да се ползва базата данни NHANES III.

Използване на централната DXA за диагностични цели

- Стандартът за диагноза на остеопорозата е международното определение на СЗО, т.е. Т-скор ≤ -2.5 на бедрената шийка.
- Референтната стойност за изчисляване на Т-скора е тази от базата данни NHANES III за бели жени на възраст 20-29 год.

Забележка: Другите зони на интерес, като трохантерната или тази на Ward, не следва да се ползват за поставяне на диагноза.

Измервани места

- да се измерва КМП на лумбални прешлени в предно-задна проекция и на проксималния фемур при всички пациенти
- Измерване на КМП на предмишницата се позволява при следните обстоятелства:

- невъзможност за техническо изпълнение или интерпретация на централна DXA
- хиперпаратиреоидизъм
- пациенти с високостепенно затлъстяване (над тегловната граница за масата на DXA)

Измерване на лумбални прешлени

- да се ползва усреднението на L1-L4 в предно-задна проекция
- да се ползват всички оценими прешлени и да се изключват само тези, които са засегнати от локална структурна промяна или артефакт. Използвай възможно най-високия брой прешлени, но не помалко от два
- КМП, основана на диагностичната класификация на единствен прешлен, не е информативна
- В случай, че един-единствен прешлен отговаря на техническите критерии за оценка, то за диагноза да се ползва друго място на измерване.
- Анатомично отличаващите се прешлени могат да бъдат изключени от анализа, ако:
  - са явно абнормни
  - налице е разлика в индивидуалния Т-скор на прешлена над 1.0 SD в сравнение със съседния
- измерването на лумбалните прешлени в странична проекция не се ползва за диагноза, но може да играе роля при мониторирането

Измерване на проксимален фемур

- използвай по-ниската от двете стойности на проксималния фемур (усреднение) или бедрената шийка
- КМП може да се измери на което и да е било бедро
- Средната стойност на КМП от двете бедра може да се ползва за мониторинг, като за предпочитане е това да става с усреднената стойност на проксималния фемур (total hip)

Измерване на предмишница

- За диагностични цели да се използва 33%-ното място на лъчевата кост на недоминантната предмишница. Не се препоръчват измервания на други зони в предмишницата.

Оценка на фрактурния риск

- прави се разграничение между диагностичната класификация (поставянето на диагноза) по КМП и преценката на фрактурния риск
- За оценка на фрактурния риск може да се ползва всяка одобрена методика, включително и на повече от едно място; там, където е доказано, че това подобрява точността на преценката

Използване на термина „остеопения”
Терминът „остеопения” се запазва, но се предпочитат термините „ниска костна маса” или „ниска костна плътност”

Периферна остеодензитометрия

- Критериите на СЗО за диагнозата на остеопорозата да се използват само за 33%-ното място на лъчевата кост на недоминантната предмишница. Не се препоръчват измервания на други зони в предмишницата.
- Периферните измервания са:
  - полезно средство за оценка на фрактурния риск
  - теоретично могат да се ползват за идентификация на лицата с нисък риск от остеопороза, както и на лицата, нуждаещи се от лечение. Това не може да се прилага в клиничната практика, докато не се изработят специфични за дадения апарат прагови стойности
  - не може да се ползват за целите на мониторирането

Отчитане на КМП при постменопаузални жени и мъже на възраст над 50 години

- предпочитат се Т-скорове
- диагностичната класификация на СЗО е приложима

Отчитане на КМП при жените преди менопаузата и мъжете преди 50-годишна възраст

- трябва да се използва по-скоро Z-скор, а не Т-скор; особено при деца
- ако Z-скорът е ≤ –2.0 се говори, че той е „по-нисък от очаквания за възрастта”, а Z-скор > –2.0 е „в рамките на очаквания за възрастта”

Референтна база данни за Z-скоровете

- Z-скоровете трябва да бъдат специфични за дадената популация. Да се отчита и ползва етническата принадлежност на пациента.

Диагностициране при деца (от мъжки и женски пол под 20 год.)

- При деца не трябва да се използва Т-скор; вместо него да се използва Z-скор.
- Т-скорът не трябва да се посочва в отчети или разпечатки за DXA на деца.
- Диагностицирането на остеопороза при деца не трябва да се извършва единствено въз основа на дензитометрични критерии.
- Термини като “ниска костна плътност за възрастта” могат да се използват само ако Z-скорът е под –2.0.
- Z-скорът трябва да се тълкува в светлината на най-добрите налични педиатрични бази данни с резултати, отговарящи на възрастта. В отчета трябва да се посочи референтната база данни.

- Предпочитаните зони за измерванията са гръбначният стълб и цялото тяло.
- Стойността на КМП за предвиждане на фрактурен риск при деца не е ясно определена.
- Няма съгласие по стандартите за съотнасяне на КМП или минералното съдържание на костите към фактори като размера на костите, етапа от пубертета, степента на изграждане на скелета или телесния състав. Ако се извършват съотнасяния, те трябва изрично да са посочени в отчета.
- Серийните измервания на КМП трябва да се провеждат с една и съща апаратура, при използване на едни и същи начин на сканиране, софтуер и методи за анализ. С израстването на детето могат да се правят промени.
- В отчета с резултатите трябва да се посочват всички отклонения от стандартите за извършване тестове при възрастни, напр. използване на софтуер с ниска плътност или ръчно регулиране на зоната, представляваща интерес.

Повторни (серийни) измервания

- Повторни (серийни) измервания могат да се ползват за определяне нуждата от лечение при нелекуван пациент, защото бързата костна загуба може да бъде показание за лечение.
- Повторни (серийни) измервания могат да се ползват за мониториране на лечение, като за положителен резултат се смята повишаване или стабилизиране на КМП.
- Повторни (серийни) измервания могат да се ползват за откриване на неотговарящите на лечението чрез откриване на костна загуба, което налага преоценка на лечението и изключване на вторична остеопороза.
- Повторни (серийни) измервания могат да се прилагат, когато очакваната промяна в КМП надхвърля най-малката значима промяна, LSC.
- Интервалът между повторните измервания се определя в зависимост от клиничния статус на пациента. Достатъчно е измерване на първата година от началото на терапията, а при доказан резултат – на по-дълги периоди от време.
- В ситуации на очаквана бърза костна загуба, например глюкокортикоид-индуцирана остеопороза, интервалът на повторение може да се скъси.

Сканиране на фантом и калибрация (контрол на качеството)

Програмата за контрол на качеството в DXA центъра трябва да включва спазване насоките на производителя за поддръжка на системата. Освен това, ако не са посочени в указанията на производите-

ля, се препоръчват за изпълнение следните процедури за контрол на качеството:

- да се извършва периодично (поне веднъж седмично) контролно сканиране за всяка DXA система с цел независимо оценяване на нейните настройки;
- обработка и преглед на данните от калибрирането и контролното сканиране;
- проверка на средната КМП от контролните скенове след всяко проведено изследване на дензитометъра;
- установяване и прилагане на прагове за коректривни действия, при надхвърлянето на които да се търси специализирана помощ;
- водене на дневници за работите по поддръжката;
- спазване правилата при държавни проверки, контрол върху йонизиращото лъчение и нормативните изисквания.

Оценка на възпроизводимостта (precision)

- Всеки DXA център трябва да определи нивото на максимално допустимите грешки и да изчисли най-малката значима промяна. Да не се използват данните за допустимите грешки, подадени от производителя.
- Ако в даден DXA център работи повече от един специалист, за определяне на допустимата грешка за този център трябва да се използва средната допустима грешка, представляваща комбинация от данни, подадени от всички специалисти, при условие че установената допустима грешка за всеки специалист е в границите на предварително определен обхват.
- Всеки специалист трябва да извършва оценка на възпоризводимостта in vivo с помощта на пациенти, които представляват представителна извадка от множеството пациенти на клиниката.
- Всеки специалист трябва да направи пълна оценка на възпроизводимостта на собствените си изследвания след усвояване на основни умения за сканиране (напр. след обучение от производителя) и след извършване на около 100 сканирания на пациенти.
- При монтиране на нова DXA система трябва да се направи повторна оценка на възпроизводимостта.
- При промяна в нивото на умения на специалиста трябва да се направи повторна оценка на възпроизводимостта.
- За провеждане анализ на възпроизводимостта (precision error):

– Измерете 15 пациенти по 3 пъти или 30 пациенти по 2 пъти, като променяте положението на пациента след всяко сканиране;
– Изчислете средния корен квадратен на стандартното отклонение за групата (RMS-SD);

– Изчислете най-малката значима промяна за групата при интервал на доверителна вероятност от 95%;

• Допустима граница на възпроизводимост на резултатите е:

За прешленни тела – 1.9 % (LSC = 5.3 %)

За проксимален фемур – 1.8 % ((LSC = 5.0 %)

За бедрена шийка – 2.5 % ((LSC = 6.9 %)

В случай че резултатите на някой оператор надхвърлят тези граници, се налага повторно обучение

• Измерването на възпроизводимостта трябва да се превърне в стандартна клинична практика. То не представлява изследване и може да донесе потенциална полза за пациентите. При него не се изисква одобрение от институционална комисия. Необходимо е спазването на местните разпоредби за радиационна безопасност. За осъществяване измерванията на възпроизводимостта е необходимо съгласието на пациентите.

Кръстосано калибриране на DXA

• При смяна на хардуер, но не и на целия апарат; или при смяна на един апарат с друг от същия производител и модел, кръстосаното калибриране се извършва, като един оператор скенира десетократно фантома след репозоциониране.

Ако разликата между средните КМП надхвърля 1 %, да се повика производителят или оторизираният сервиз.

• При смяна на целия апарат с друг модел на същия производител или с апарат от друг производител, е необходимо:

– В рамките на 60 дни 30 пациенти, представителни за измерваната популация, да се скенират еднократно на стария апарат и след това двукратно – на новия апарат.
– Да се измерват обичайните за клиничната практика места – прешлени или фемур.
– Да се спазват местните разпоредби, касаещи DXA.
– Да се изчисли връзката между средните КМП и LSC на стария и новия апарат, като се ползва ISCD Cross-Calibration Tool.
– LSC да се ползва за сравнение между стария и новия апарат. Сравнения между скенове от различните апарати може да стават само ако предварително е определен LSC.
– След оценка на възпроизводимостта на новия апарат всички последващи скенове се сравняват с тези от него, при ползване на LSC.
– Ако не е проведена кръстосана калибрация, не е възможно количествено сравнение спрямо стария апарат. Следователно необходимо е определяне на LSC за новия апарат.

Сравнение на КМП между отделните звена
Не е възможно да се извършва сравнение на КМП между отделните звена без кръстосано калибриране.

Vertebral fracture assessment (вертебрална морфометрия) – номенклатура
Vertebral fracture assessment, VFA, е правилният термин за обозначаване на дензитометричните образни техники за прешлени тела, целящи откриване на вертебрални фрактури

Показания за VFA
- очакваният резултат би повлиял на клиничното поведение
- при измерване на КМП, допълнително VFA е показана в клинични ситуации, които предразполагат към наличие на фрактури, например:
  - понижение на ръста с над 2 cm или понижение на ръста с над 4 cm спрямо млада възраст
  - анамнеза за предшестваща фрактура след 50-годишна възраст
  - прием на дълготрайно перорално или парентерално лечение с гликокортикоиди
  - анамнеза или статус, насочващи към недиагностицирана вертебрална фрактура.

Метод за определяне и докладване на фрактурите с VFA
- Използваната методология трябва да наподобява стандартния рентгенологичен подход и следва да се отбелязва в разпечатката.
- Диагностицирането на фактурите следва да се основава на оглед на образа и оценка на степента/тежестта на фрактурите. Морфометрия като самоцел не се препоръчва, защото не е достатъчно надеждна като диагноза.
- Степента/тежестта на фрактурите може да се определи, като се ползва полуколичественият метод на Genant. При нужда степента/-тежестта на фрактурите може да се оцени с количествен морфометричен метод.

Показания за доуточняване на резултата от VFA с друга образна методика
- Решението за допълнителни образни изследвания следва да се основава на цялостната клинична картина при пациента, вкл. и резултата от VFA.
- Допълнителни образни изследвания се налагат, ако:
  - не може да се прецени дали се касае за фрактура, или не

- някои прешлени между T7 и L4 не се изобразяват задоволително
- наличие на склероза или литични огнища, или промени, насочващи към друго заболяване, а не остеопороза

Забележка: VFA има за единствена цел идентификация на вертебрални фрактури, а не на други отклонения.

Отчитане резултатите (разпечатка) от първичното DXA измерване

Минимални изисквания:

- демографски (напр. име, идентификационен номер на медицинското досие, дата на раждане, пол);
- насочващ лекар;
- показания за теста;
- производител и модел на използвания уред;
- техническо качество и ограничения на изследването, като се посочва защо дадена област или зона, представляваща интерес, е невалидна или не е включена в изследването;
- КМП в g/cm^2 за всяка зона от скелета;
- посочване областите и зоните от скелета, които са изследвани, и ако е необходимо, страната, която е сканирана;
- T-скоровете и Z-скоровете, при необходимост
- класификацията на СЗО за диагностициране при жени в менопауза и мъже над 50 години
- рисковите фактори, включително информация, касаеща предишни нетравматични фрактури;
- данни относно риска от фрактури. При всяко използване на данните за относителния риск от фрактури трябва да се посочва групата за сравнение (напр. млади хора или лица, достигнали определена възраст). МДКД подкрепя използването на прогнозирането на абсолютния риск от фрактури, когато има въведена такава методология;
- обща забележка, че може да се наложи извършването на медицинска оценка на вторичните причини за ниската КМП;
- препоръки за необходимостта и времето за провеждане на следващото изследване на КМП.

Отчитане резултатите (разпечатка) от* контролните *DXA измервания (проследяване)

Минимални изисквания:

- бележка, касаеща кои предходни измервания и зони на скелета се използват за целите на сравнението;

- бележка относно най-малката значима промяна в центъра и статистическата значимост на сравнението;
- значимите промени, ако има такива, между текущото и предходно изследване или изследвания в g/cm^2 и в проценти;
- бележки по всякакви външни изследвания, включително производителя и модела апаратура, на който са извършени предишните изследвания и годността за сравнение;
- препоръки относно необходимостта и срока на следващото изследване на КМП.

Допълнителна информация към разпечатката от DXA изследването:

- препоръки за следващи изследвания, невключващи КМП, напр. рентгенови, ядрено-магнитен резонанс, компютърна томография и т.н.;
- препоръки относно необходимостта от фармакологична или нефармакологична намеса;
- посочване на процента на КМП, сравнен с данните на референтната група;
- специални препоръки за търсене на вторична остеопороза.

Данни, които *не* трябва да се включват към отчета за DXA изследването

- забележка, че е налице загуба на костна плътност без яснота за предходната костна плътност;
- посочване на термини като “остеопороза или остеопения в “мека, умерена или напреднала фаза”;
- отделни диагнози за различни зони на интерес (напр. остеопения на бедрото и остеопороза на гръбначния стълб);
- изрази от типа на “костите ù са като на 80-годишна жена”, когато пациентката не е на 80 години;
- резултати от измерване на зони на скелета, когато те не са технически достоверни;
- промяна в КМП, ако не е значима въз основа на възпроизводимостта и най-малката значима промяна.

Компоненти на разпечатката от VFA

- данни на пациента, изпращащия лекар, показанията за изследването, техническото качество и интерпретация
- последващо изследване трябва да включи коментар за сравнимостта и клиничната значимост на наличните промени
- допълнително може да се коментира фрактурният риск и нуждата от други изследвания.

Номенклатура

- DXA, а не DEXA;
- T-скор (а не T скор, т-скор или т скор);
- Z-скор (а не Z скор, z-скор или z скор);

Десетични числа при DXA

Предпочитани са следният брой десетични числа:

Позиция	*Десетични числа*
КМП (пример 0,927 g/cm^2)	3 десетични числа
T-скор (пример – 2.3)	1 десетично число
Z-скор (пример – 1.7)	1 десетично число
КМС (пример – 31.76 g)	2 десетични числа
Площ (пример – 43.25 cm^2)	2 десетични числа
Процент (пример – 82%)	Цяло число

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Андреева, М., Р. Шигарминова, Л. Дянков. Костни промени при пациенти с ендогенен синдром на Кушинг. – Ендокринология, 2000, 5(1), 29-35.
2. Ачкова, П. и сътр. Определяне на промените в минералното съдържимо на костите при диабетици с фотонна абсорбциометрия. – Вътр. болести, 1983, 22(6), 98-103.
3. Борисова, А.-М. Остеопороза – принципи на диагностика, профилактика и лечение. – Ендокринология, 1998, 3(4), 59-64.
4. Борисова, А.-М. Преценка на IOF върху познанията по остеопороза, наличието на диагностична апаратура, настоящето лечение на остеопорозата и свързаните с нея фрактури. Къде сме ние? – Ендокринология, 1999, 4(4), 53-57.
5. Борисова, А.-М. Остеопороза. Правила за добра клинична практика. Алкор, София 2000, 38 с.
6. Борисова, А.-М. Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки в средна възраст. – Ендокринология, 2000, 5(2), 46-54.
7. Борисова, А.-М. Остеопороза. Алкор, София 2003, 88 с.
8. Борисова, А.-М. Влияние на антиостеопорозните средства върху постмено-паузалните метаболитни промени у жената. Докт. дис., София, 2005.
9. Борисова, А.-М., А. Шинков, Р. Ковачева. Психо-емоционален и сексуален статус у постменопаузални българки. Роля на хормонзаместващото лечение. – Ендокринология, 2000, 5(3), 37-45.
10. Бохчелян, Х. Диабетно стъпало – рискови фактори, прогноза и лечение. Варна, 2005.
11. Бохчелян, Х., Л. Коева. Костни промени при захарен диабет. – Ендокринология, 1996, 2(1), 21-26.
12. Бохчелян, Х., Л. Коева, Л. Свракова, Д. Минчев. Костна минерална плътност при тип I захарен диабет. – Ендокринология, 1997, 1(1), 23-28.
13. Бохчелян, Х., Л. Коева. Идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало. – Ендокринология, 1998, 3, 42-49.
14. Боянов, М. Разширени възможности на рентгеновата остеодензитометрия на предмишницата. Дисертационен труд за придобиване на научно-образователна степен “Доктор”. София, 1999.
15. Боянов, М. М. Протич и П. Попиванов. Костна плътност на предмишницата у жени с рано настъпила менопауза. – Акушерство и гинекология, 1999, 38(1), 38-42.
16. Боянов, М. Контрол на качеството и стандартизация на рентгеновата остеодензитометрия на предмишницата. – Рентгенология и радиология, 2000, 39(2), 95-100.
17. Боянов, М. Хетерогенност на промените в костната плътност на класическите места на измерване. – Рентгенология и радиология, 2001,

40(1), 12-18.

18. Боянов, М. Диагностична стойност на въпросник за оценка на риска от остеопороза – сравнение с остеодензитометричните данни. – Рентгенология и радиология, 2001, 40(4), 290-294.
19. Боянов, М., А. Проданова, П. Попиванов. Възпроизводимост на резултатите от едноенергийната рентгенова остеодензитометрия на предмишницата. – Рентгенология и радиология, 1999, 38(2), 15-19.
20. Боянов, М., Г. Генчев и П. Попиванов. Регресионни модели за предсказване костната минерална плътност на предмишницата по някои антропометрични величини. – Ревматология, 2001, 9(1), 38-42.
21. Боянов, М., Н. Темелкова, П. Попиванов. Диагностична стойност на ултразвуковия скрининг за остеопороза при постменопаузални жени. – Акушерство и гинекология, 2002, 41(4), 17-22.
22. Боянов, М., П. Попиванов. Метод за определяне костната плътност на предмишницата. Патент за изобретение BG 63030 B1.
23. Боянов, М., П. Попиванов. Костна минерална плътност на предмишницата у здрави жени. – Ревматология, 1998, 6 (4), 48-51.
24. Боянов, М., П. Попиванов. Скрининг на пациентите, подходящи за денситометричен контрол. 2-ра национална конференция по остеопороза. София, ноември 1998, сб. рез. стр. 7.
25. Боянов, М., П. Попиванов и Г. Генчев. Рискови фактори за остеопороза и костна минерална плътност на предмишницата. – Ревматология, 2001, 9(2), 26-32.
26. Боянов, М., П. Попиванов, М. Петкова и М. Протич. Костна минерална плътност на предмишницата при жени със затлъстяване. – Ендокринология, 1999, 4(1), 32-39.
27. Българско дружество по ендокринология. Методични указания по остеопороза. София, 2004.
28. Величков, Л., Л. Дянков. Рентгенова морфометрия. – Рентгенология и радиология, 1982, 4, 189-194.
29. Господинова, Н., Л. Коева. Костна плътност на здрави жени в Черноморския район. III национален симпозиум "Физиология и патология на калциево-фосфорната обмяна", Пловдив, 16.10.1997, сб. рез., 11.
30. Господинова, Н., Л. Коева. Скрининг за остеопороза при жени в Черноморския район. Първа национална конференция по остеопороза, София, 1996, рез. – Ревматология, 1996, 4(3), 10.
31. Делов, И., С. Табаков Скенирането като диагностичен метод в медицината. – Рентгенология и радиология, 1982, 3, 1-5.
32. Делов, И., С. Табаков. Компютърно-томографско определяне минералното съдържимо на костите. – Рентгенология и радиология, 1988 (4), 7-10.
33. Дядов, В. и сътр. Определяне на промените в костното минерално съдържание при болни, подложени на хрониодиализно лечение. 2-ра национална конференция по биомедицинска физика и техника, София, 1976, 21-22.

34. Дянков, Л. Рентгенова диагностика и клинично значение на промените в костно-ставната система и меките тъкани при захарен диабет. Докт. дис., София, 1979.
35. Дянков, Л. Количествено определяне на минералното съдържание на костта. – Вътр. болести, 1979, 1, 12-16.
36. Дянков, Л. (Ред.). Рентгенова диагностика на ендокринните заболявания. Медицина и физкултура, София, 1990, 14-15, 20-25, 124-130.
37. Дянков, Л. Актуални аспекти на остеодензитометрията – надежди, разочарования, перспективи. – Ревматология, 1996, 4(3), 21-24.
38. Дянков, О., Ив. Катранушков. Рентгеновский еквивалент костного минерала. – Вестник Рентгенологии и Радиологии, 1, 1972, 71-73.
39. Захариева, С. Остеопороза при синдром на Cushing. Втора национална конференция по остеопороза, София, 06.11.98, сб. рез., 10.
40. Иванова, Р. Костна минерална плътност при жени с Базедова болест в активна фаза и ремисия, с и без тиреоид-асоциирана офталмопатия /ТАО/. V национален симпозиум по ендокринология “Акад. Ив. Пенчев”, Плевен, 03-05.06.99, сб. рез., 52.
41. Ковачева, Р., Т. Хаджиев, К. Гогова и сътр. Костна плътност при жени с тиреоидектомия на супресивно лечение с Л-Тироксин. Втора национална конференция по остеопороза, София, 06.11.98, сб. рез., 26.
42. Коева, Л. и П. Костов. Рентгено-клинични проучвания върху костните промени у болни от захарен диабет. – Пробл. Вътр. Мед., 1977, 5(2), 49-53.
43. Коева, Л. и Х. Бохчелян. Остеопороза – причини и рискови фактори. – Ревматология, 1998, 6(3), 3-9.
44. Лозанов, Б. (Ред.). Ендокринология. София, 2000, изд. ТИЛИА, акад. изд. „Проф. Марин Дринов”, 1100 с.
45. Николов, И. Съвременни методи за оценка на костната плътност: диагностика на остеопорозата и предсказване на риска от фрактури. – Рентгенология и радиология, 2001, 40(3), 181-185.
46. Попиванов, П., М. Боянов и Г. Генчев. Влияние на някои антропометрични величини върху костната минерална плътност на предмишницата. Ревматология, 9, 2001, 1, 43-47.
47. Протич, М. Остеопороза при мъжа. III нац. симпозиум „Акад. Ив. Пенчев” – „Физиология и патология на калциево-фосфорната обмяна”, Пловдив, окт. 1997, сб. рез., 7-8.
48. Симеонов, С., С. Цветкова, Е. Енчев и сътр. Костно минерално съдържание при болни с нефролитиаза и хиперкалциурия. – Ендокринология, 1997, 2(1), 17-23.
49. Симеонов, С., Д. Илиев, Н. Ботушанов и сътр. Индапамид – по-добрата алтернатива на тиазидите в профилактиката и лечението на двустранната рецидивираща нефролитиаза и остеопорозата, обусловени от реална хиперкалциурия. – Ендокринология, 2001, 6(3), 75-85.
50. Стоилов, Р. Остеопороза. Методично ръководство за общопрактикуващите лекари и медицинските сестри. Национален център за здравни знания, София, 1999.

51. Табаков, С., С. Цветкова, И. Делов. Специфика при компютърно-томографско определяне минералното съдържание на костите. – Рентгенология и радиология, 1992 (3), 14-16.
52. Тодорова, С., Л. Дянков. Рискови фактори и остеопороза. – Рентгенология и радиология, 1996, (1), 14-17.
53. Христозов, К., Л. Коева, Н. Господинова. Показатели на периферната костна минерална плътност при мъже. – Остеопороза, 2000, 1, 21-23.
54. Цветкова, С. Диагностична стойност на рентгеновата компютърна томография при количественото определяне на минералното съдържимо на костите. Канд. дис., Пловдив, 1993.
55. Шейтанов, Й. Остеопороза. ЦИМ, София, 2000.
56. Abbott, T. A. III, L. Mucha, D. Manfredonia et al. Efficient patient identification strategies for women with osteoporosis. – J. Clin. Densitometry, 1999, 2, 223-230.
57. Abbott, T. A., P. D. Ross. A simple clinical tool for estimating lifetime fracture risk from age, bone density, and other risk factors. EULAR 1999, 10 June, poster 1025.
58. Abrahamsen, B., C. L. Tofteng, O. Barenholdt et al. Standardization of BMD T-Scores in the first five years after the menopause do femoral neck-equivalent and older normative range T-Scores improve diagnostic agreement? – J. Clin. Densitom., 2003, 6(2), 87-95.
59. Abrahamsen, B., T. B. Hansen, L. B. Jenson et al. Site of osteodensitometry in perimenopausal women correlation and limits of agreement between anatomic regions. – J. Bone Miner. Res., 1997, 12, 1471-1479.
60. Adami, S., D. Gatti, V. Braga et al. Site-specific effects of strength training on bone structure and geometry of ultradistal radius in postmenopausal women. – J. Bone Miner. Res., 1999, 14(1), 120-124.
61. Aerssens, J., S. Boonen, J. Joly et al. Variations in trabecular bone composition with anatomical site and age potential implications for bone quality assessment. – J. Endocrinol., 155, 1997, 411-421.
62. Albala, C., M. Yanez, E. Devoto et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. – Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1996, 20(11), 1027-1032.
63. Albrand, G., F. Munoz, E. Sornay-Rendu et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women; the OFELY Study. – Bone, 2003, 32(1), 78-85.
64. Alekel, D. L., C. T. Peterson, R. K. Werner et al. Frame size, ethnicity, lifestyle, and biologic contributors to areal and volumetric lumbar spine bone mineral density in Indian/Pakistani and American Caucasian premenopausal women. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(2), 175-186.
65. Alenfeld, F. E., K. Engelke, D. Schmidt et al. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices the Sahara bone sonometer and the Achilles. – Br. J. Radiol., 2002, 75(899), 895-902.
66. Alver, K., H. E. Meyer, J. A. Falch et al. Bone mineral density in ethnic Norwegians and Pakistani immigrants living in Oslo-The Oslo Health Study. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 623-630.

67. Antich, P. P., C. Y. C. Pak, J. Gonzalez, et al. Measurement of intrinsic bone quality in vivo by reflection ultrasound: correction of impaired quality with slow-release sodium fluoride and calcium citrate. – J. Bone Miner. Res., 1993, 8(3), 301-307.
68. Aoki, T. T., E. O. Grecu, P. R. Srinivas et al. Prevalence of osteoporosis in women variation with skeletal site of measurement of bone mineral density. – Endocr. Pract., 2000, 6, 127-131.
69. Ardawi, M. S. M., A. A. Maimany, T. M. Bahksh et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudis. – Osteoporos. Int., 2005, 16(1), 43-55.
70. Avecilla, L. S. Professionla certification and site accreditation in bone densitometry. – J. Clin. Densitom., 1998, 1(1), 81-89.
71. Awbrey, B., P. Jacobson, S. Grubb et al. Bone density in women a modified procedure for measurement of distal radial density. – J. Orthop. Res., 1984, 2(4), 314-321.
72. Bachman, D. M., P. E. Crewson. Comparison of central DXA with heel ultrasound and finger DXA for detection of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2000, 11, suppl. 2, S132.
73. Baim, S., C. R. Wilson, E. M. Lewiecki et al. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry. – J. Clin. Densitom., 2005, 8(4), 371-378.
74. Bagur, A., F. Solis, S. Di Gregorio et C. Mautalen. Reference data of vertebral morphometry by X-ray absorptiometry. – Calcif. Tissue Int., 2000, 66(4), 259-62.
75. Bainbridge, K. E., M. Sowers, X. Lin et S. D. Harlow. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(6), 439-446.
76. Bansal, A., D. C. Hughes, J. M. Farnham et al. Impact of correlated factors on bone density in individuals with a family history of osteoporosis. – J. Clin. Densitom., 2000, 3(4), 333-338.
77. Barclay, L. Calcaneus ultrasound predicts risk of hip fracture. – Lancet, 2004, 363, 197-202.
78. Barkmann, R., E. Kantorovich, C. Singal et al. A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites first results of precision and fracture discrimination. – J. Clin. Densitom., 2000, 3(1), 1-7.
79. Barnett, E., B.E.C. Nordin. The radiologic diagnosis of osteoporosis. – Clin. Radiol., 1960, 11(2), 166-174.
80. Barrett-Connor, E., L. E. Wehren, E. S. Siris et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. – Menopause, 2003, 10(5), 412-419.
81. Barthe, N., B. Basse-Cathalinat, J. P. Sabatier et al. Contrôle de qualité centralize en ostéodensitométrie. – ITBM-RBM, 2002, 23, 268-275.
82. Bauer D., W. Browner, J. Cauley et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. – Ann. Intern. Med., 1993, 118(9), 657-65.

83. Bauer, D. C., C. C. Glüer, J. Cauley et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. – Arch. Intern. Med., 1997, 157(6), 629-634.
84. Bauer, D. C., L. Palermo, D. Black et J. A. Cauley. Quantitative ultrasound and mortality a prospective study. – Osteoporos. Int., 2002, 13(8), 606-612.
85. Beard, C., L. Melton III, S. Cedel et al. Ascertainment of risk factors for osteoporosis comparison of interview data with medical record review. – J. Bone Miner. Res., 1990, 5(7), 691-699.
86. Ben-Sedrine, W., P. Broers, J. P. Devogelaer et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. – Osteoporos. Int., 2002, 13(5), 434-442.
87. Bergot, C., V. Bousson, A. Meunier et al. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. – Osteoporos. Int., 2002, 13(7), 542-550.
88. Bergström, I., B. Freyschuss, B. M. Landgren. Physical training and hormone replacement therapy reduce the decrease in bone mineral density in perimenopausal women a pilot study. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 823-828.
89. Bernsten, G. K., V. Fonnebo, A. Tollan et al. Forearm bone mineral density by age in 7260 men and women the Tromso study, a population-based study. – Am. J. Epidemiol., 2001, 153(5), 465-73.
90. Bhattoa, H. P., P. Bettembuk, S. Ganacharya et A. Balogh. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(6), 447-451.
91. Bianco, A. C., L. F. Malvestiti, C. H. Gouveia et al. Morphometric dual-energy X-ray absorptiometry of the spine report of a large series and correlation with axial bone mineral density. – J. Bone Miner. Res., 1999, 14(9), 1605-1613.
92. Bjarnason, K., C. Hassager, O. L. Svendsen et al. Anteroposterior and lateral spinal DXA for the assessment of vertebral body strength comparison with hip and forearm measurement. – Osteoporos. Int., 1996, 6(1), 37-42.
93. Bjarnason, K., C. Hassager, P. Ravn et C. Christiansen. Early postmenopausal diminution of forearm and spinal bone mineral density a cross-sectional study. – Osteoporos. Int., 1995, 5(1), 35-38.
94. Bjarnason, K., L. Nilas, C. Hassager et al. Dual energy X-ray absorptiometry of the spine – decubitus lateral versus anteroposterior projection in osteoporotic women comparison to single energy X-ray absorptiometry of the forearm. – Bone, 1995, 16(2), 255-260.
95. Bjarnason, N., C. Christiansen. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85(2), 590-596.
96. Black, D., L. Palermo, T. Abbott, O. Johnell. SOFSURF: a simple, useful risk factor system can identify the large majority of women with osteoporosis. – Bone, 1998, 23, S605.
97. Black, D. M., M. Steinbuch, L. Palermo et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. – Osteoporos. Int., 2001, 12(7), 519-528.

98. Black, D., S. Cummings, H. Genant et al. Axial and appendicular bone density predicts fractures in older women. – J. Bone Miner. Res., 1992, 7(6), 633-638.
99. Blake, G. M., H. W. Wahner et I. F. Fogelman. Technical principles of ultrasound. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 107-146.
100. Blake, G. M., H. W. Wahner et I. F. Fogelman. Assessment of instrument performance precision, installation of new equipment and radiation dose. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 147-172.
101. Blake, G. M., H. W. Wahner et I. F. Fogelman. Measurement of bone density in the lumbar spine the PA spine scan. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 193-233.
102. Blake, G. M., H. W. Wahner et I. F. Fogelman. Measurement of bone density in the lumbar spine: the Lateral spine scan. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 233-258.
103. Blake, G. M., H. W. Wahner et I. F. Fogelman. Measurement of bone density in the proximal femur. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 259-300.
104. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman. Measurement of bone density in the distal forearm. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 301-312.
105. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. Fogelman. Clinical interpretation of bone density scans. – In: The evaluation of osteoporosis dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.). Martin Dunitz, London, 1999, 3, 61-87.
106. Blake, G. M., J. A. Rea, I. Fogelman I. Vertebral morphometry studies using dual x-ray absoprtiometry. – In: The evaluation of osteoporosis. Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. F. Fogelman (Eds.), Martin Dunitz, London, 1999, 429-459.
107. Blake, G. M., K. M. Knapp et I. Fogelman. Absolute fracture risk varies with bone densitometry technique used. A theoretical and in vivo study of fracture cases. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(2), 109-116.
108. Blake, G. M., R. J. Herd, R. Patel et I. Fogelman. A longitudinal study of supine lateral DXA of the lumbar spine a comparison with posteroanterior spine, hip and total-body DXA. – Osteoporos. Int., 1996, 6(6), 462-470.

109. Blake, G. M., T. Jagathesan, R. J. Herd et al. Dual-energy X-ray absorptiometry of the spine the precision of paired anterior-posterior/lateral studies. – Br. J. Radiol., 1994, 67(799), 624-630.
110. Bohchelian, H., L. Koeva. Screening for osteoporosis and diabetic foot among members of Varna's diabetic association. – Turkish J. Endocrinol. Metab., 2001, 3, 113-116.
111. Bohchelian, H., L. Koeva, E. Mutafova. Foot ulcerations – association with chronic diabetic complications and osteoporosis. – Endokrynologia Polska, 2001, 52(3), 427-433.
112. Bolanowski, M., W. Pluskiewicz, P. Adamczyk, J. Daroszewski. Quantitative ultrasound at the hand phalanges in patients with acromegaly. – Ultrasound Med. Biol., 2006, 32(2),191-195.
113. Bonjour, J. P., G. Theintz, B. Buchs et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, 73(3), 555-563.
114. Bonnick, S. L. Bone densitometry in clinical practice. Application and interpretation. Second Edition, Humana Press, Totowa NJ, 2004.
115. Bonnick, S. L., C. C. Johnston Jr, M. Kleerekoper et al. Importance of precision in bone density measurements. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(2), 105-110.
116. Bonnick, S. L., D. L. Nichols, C. F. Sanborn et al. Dissimilar spinal and femoral z-scores in premenopausal women. – Calcif. Tissue Int., 1997, 61, 263-265.
117. Boonen, S., J. Nijs, H. Borghs et al. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry a comaparative study. – Osteoporos. Int., 2005, 16(1), 93-100.
118. Boonen, S., X. Cheng, P. H. F. Nickolson et al. The accuracy of peripheral skeletal assessment at the radius in estimating femoral bone density as measured by dual energy X-ray absorptiometry: a comparative study of single-photon absoprtiometry and computed tomography. – J. Intern. Med., 1997, 242, 323-328.
119. Borg, J., A. Mollgaard at B. Riis. Single X-ray absorptiometry performance characteristics and comparison with single photon absorptiometry. – Osteoporos. Int., 1995, 5(5), 377-381.
120. Borissova, A.-M., R. Kovatcheva, A. Shinkov, M. Vukov, R. Shigarminova. Occurrence of osteoporosis in Bulgaria – a study of the Bulgarian league for the prevention of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2000, 11 (Suppl. 2), S89-S90.
121. Bottcher, J., A. Pfeil, H. Mentzel et al. Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital x-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. – Calcif. Tissue Int., 2006, 78(1), 25-34.
122. Bouxsein, M. L., R. A. Parker, S. L. Greenspan. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. – Osteoporos. Int., 1999, 10(6), 505-509.
123. Boyanov, M. Diagnostic discrepancies between two closely related forearm bone density measurement sites. – J. Clin. Densitometry, 2001, 4(1), 63-71.

124. Boyanov, M., P. Popivanov. Prevalence of low forearm bone density in a Bulgarian female referral population. – Osteoporos. Int., 2002, 13(4), 288-295.
125. Boyanov, M., P. Popivanov, C. Roux. Separate Assessment of Forearm Cortical and Trabecular Bone Density from Standard Densitometry Data. – Ann. Med., 2001, 33(10), 497-506.
126. Boyanov, M., P. Popivanov, G. Gentchev. Assessment of forearm volumetric bone mineral density from standard areal densitometry data. – J. Clin. Densitometry, 2002, 5(4), 391-402.
127. Boyanov, M., R. Robeva, P. Popivanov. Bone Mineral Density Changes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. – Clin. Rheumatol., 2003, 22(4), 318-323.
128. Brown, J. P., R. G. Josse for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. – Canad. Med. Assoc. J., 2002, 167, 10 suppl., S1-S34.
129. Cadarette, S. M., S. B. Jaglal, N. Kreiger, et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. – CMAJ, 2000, 162, 1289-1294.
130. Cadarette, S. M., S. B. Jaglal, T. M. Murray. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. – Osteoporos. Int., 1999, 10(1), 85-90.
131. Cadarette, S. M., W. J. McIsaac, G. A. Hawker et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. – Osteoporos. Int., 2004, 15(5), 361-366.
132. Cadogan, J., R. Eastell, N. Jones et al. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls randomized, controlled intervention trial. – BMJ, 1997, 315, 1255-1260.
133. Cameron, J., J. Sorensen. Measurement of bone mineral in vivo an improved method. – Science, 1963, 142, 230-232.
134. Cauley, J. A., D. E. Thompson, K. C. Ensrud et al. Risk of mortality following clinical fractures. – Osteoporos. Int., 2000, 11(7), 556-561.
135. Cauley, J. A., J. M. Zmuda, S. R. Wisniewski et al. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 32-37.
136. Cepollaro, C., S. Gonnelli, C. Pondrelli et al. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. – Br. J. Radiol., 1997, 70, 691-696.
137. Cepollaro, C., S. Gonnelli, P. Rottoli et al. Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 743-748.
138. Chappard, C., S. Kolta, J. Fechtenbaum et al. Clinical evaluation of spine morphometric x-ray absorptiometry. – Br. J. Rheumatol., 1998, 37(5), 496-501.
139. Cheng, X. G., J. A. Shepherd, C. F. Njeh et al. Can commercially available phantoms be used for universal forearm BMD cross-calibration? – Osteoporos. Int., 2000, 11(suppl. 2).

140. Clark, E. M., J. H. Tobias, A. R. Ness. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. – Pediatrics, 2006, 117(2), 291-297.
141. Clarke, B. L. Does knowledge of bone density improve evaluation and management of postmenopausal osteoporosis? – Endocr. Practice, 2000, 6(5), 407-409.
142. Clement, van der P., M. Van Engeland et al. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. – J. Bone Miner. Res., 2002, 17(12), 2247-2255.
143. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. – Am. J. Med., 1993, 94, 646-650.
144. Cook, R. B., D. Collins, J. Tucker et al. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. – Ultrasound Med. Biol., 2005, 31(5), 625-632.
145. Cooper, C., D. J. Barker et A. J. Hall. Evaluation of the Singh index and femoral calcar width as epidemiological methods for measuring bone mass in the femoral neck. – Clin. Radiol., 1986, 37(2), 123-125.
146. Cowell, C., P. Lu, S. Lloyd-Jones et al. Volumetric bone mineral density – a potential role in paediatrics. – Acta Paediatr. Suppl., 1995, 411, 12-16.
147. Crabtree, N. et al. Vertebral morphometry repeat scan precision using the Lunar Expert-XL and the Hologic 4500 A. A study for the “WISDOM” RCT of hormone replacement therapy. – Osteoporos. Int., 2000, 11(6), 537-543.
148. Cummings, S., D. Black et al. Risk factors for hip fracture in white women. – N. Engl. J. Med., 1995, 332, 757-773.
149. Cummings, S., D. Black, M. Nevitt et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. – JAMA, 1990, 263(5), 665-668.
150. Cummings, S., R. Marcus, L. Palermo et al. Does volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(9), 1429-1432.
151. Cvijetic, S., M. Korsic. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(4), 295-300.
152. Czerwinski, E., R. Kukielka, Z. Oleksik et al. Bone density of the distal forearm in 30 000 inhabitants of Krakow. – Osteoporos. Int., 1998, 8, suppl. 3, 72.
153. Damilakis, J., G. Papadokostakis, K. Perisinakis et al. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? – Osteoporos. Int., 2003, 14(8), 688-693.
154. Dargent-Molina, P., F. Poitiers, G. Bréart. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone. Mineral density evidence from the EPIDOS study. – Osteoporos. Int., 2000, 11(10), 881-888.
155. Dargent-Molina, P., M. N. Douchin, C. Cormier et al. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture The EPIDOS prospective study. – Osteoporos. Int., 2002, 13(7), 593-599.

156. Dargent-Molina, P., S. Piault, G. Bréart. A triage strategy based on clinical risk factors for selecting elderly women for treatment or bone densitometry the EPIDOS prospective study. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 896-906.
157. Dawson Hughes, B., C. Shipp, L. Sadowski et al. Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent of ideal body weight in posmenopausal women. – Calcif. Tissue Int., 1987, 40, 310-314.
158. De Laet, C., A. Odén, H. Johansson et al. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies a mathematical approach. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 313-318.
159. De Laet, C., J. Kanis, A. Oden et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 1330-1338.
160. Delmas, P. D. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? – Osteoporos. Int., 2000, 11(3), 189-191.
161. Delmas, P. D., R. Rizzoli, C. Cooper et al. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. – Osteoporos. Int., 2005, 16(1), 1-5.
162. Deng, H. W., J-L. Li, J. Li et al. Heterogeneity of bone mineral density across skeletal sites and its clinical implication. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1(4), 339-353.
163. Deng, H. W., X. T. Deng, T. Conway et al. Determination of bone size of hip, spine, and wrist in human pedigrees by genetic and lifestyle factors. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(1), 45-56.
164. Dequeker, J., J. Reeve, J. Pearson et al. Multicentre European COMAC-BME study on the standardization of bone densitometry procedures. – Technol. Health Care, 1993, 1, 127-131.
165. Devogaeler, J. P., N. Van Sante, G. Depresseux et Y. Boutsen. Morphometric X-ray absorptiometry (MXA), comparison with quantitative radiographic measurements (QRM). – Osteoporos. Int., 1996, 6, suppl.1, 191 (abstract).
166. Diankov, L. et al. The value of computerized tomography for the diagnosis of diabetic osteoarthropathy. – Radiologe, 1983, 23(12), 560-566.
167. Diankov, L. Die radiology der diabetischen Osteoarthropathie. – In: Osteologie (Hrsg. M. Reiser), Springer, Berlin-Heidelberg, 1994, 395-399.
168. Diankov, L. Bones and joints in diabetes mellitus. – In: Musculoskeletal Radiology. Bracco, Lugano, 1995, 45-52.
169. Diessel, E., T. Fuerst, C. F. Njeh et al. Comparison of an imaging heel quantitative ultrasound device (DTU-one) with densitometric and ultrasonic measurements. – Br. J. Radiol., 2000, 73(1), 23-30.
170. Diez-Perez, A., F. Marin, J. Vila et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. – J. Clin. Densitom., 2003 Fall, 6(3), 237-245.
171. Disen, A. et al. Appearance of trabecular bone in the femoral neck (Singh index). Relation to vertebral bone mass post mortem. – Acta Radiol. Diagn., 1979, 20(2), 372-378.
172. Djokoto, C., G. Tomlinson, S. Waldman et al. Relationship among MRTA, DXA, and QUS. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 448-456.

173. Drake, W. M., M. McClung, C. F. Njeh et al. Multisite bone ultrasound measurement on North American female reference population. – J. Clin. Densitom., 2001 Fall, 4(3), 239-248.
174. Drysdale, I. P., H. J. Hinkley, N. J. Walters et al. Bilateral variation in calcaneal broadband ultrasound attenuation part I. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(1), 37-42.
175. Drysdale, I. P., H. J. Hinkley, M. Shale et al. Bilateral variation in calcaneal broadband ultrasound attenuation. Part II as measured by three bone densitometers employing ultrasound or X-ray. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(4), 337-341.
176. Duan, Y., X. F. Wang, A. Evans et al. Structural and biomechanical basis of racial and sex differences in vertebral fragility in Chinese and Caucasians. – Bone, 2002, 36, 987-998.
177. Duboeuf, F., R. Pommet, P. J. Meunier et P. D. Delmas. Dual-energy X-ray absorptiometry of the spine in anteroposterior and lateral projections. – Osteoporos. Int., 1994, 4(2), 110-116.
178. Ducher, G., S. Prouteau, D. Courteix et C. L. Benhamou. Cortical and trabecular bone at the forearm show different adaptation patterns in response to tennis playing. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 399-405.
179. Düppe, H., P. Gardsell, B. Nilsson et O. Johnell. A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. – Calcif. Tissue Int., 1997, 60(2), 171-174.
180. Eastell, R., S. L. Cedel, H. W. Wahner et al. Classification of vertebral fractures. – J. Bone Miner. Res., 1991, 6(2), 207-215.
181. Eastell, R., M. Baumann, N. R. Hoyle, L. Wieczorek (Eds.). Bone markers: Biochemical and clinical persepctives. Martin Dunitz, London, 2001.
182. Economides, P. A., V. G. Kaklamani, I. Karavas et al. Assessment of physician responses to abnormal results of bone densitometry studies. – Endocr. Practice, 2000, 6(5), 351-356.
183. Edmondston, S. J., R. I. Price, B. Valente et K. P. Singer. Measurement of vertebral body heights ex vivo comparisons between morphometric X-ray absorptiometry, morphometric radiography and direct measurements. – Osteoporos. Int., 1999, 10(1), 7-13.
184. Ekman, A., K. Michaelsson, M. Petren-Mallmin et al. Dual X-ray absorptiometry of hip, heel ultrasound, and densitometry of fingers can discriminate male patients with hip fracture from control subjects a comparison of four different methods. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(1), 79-85.
185. Ekman, A., K. Michaelsson, M. Petren-Mallmin et al. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls a comparison between four different methods. – Osteoporos. Int., 2001, 12(3), 185-191.
186. Ekman, A., K. Michaëlsson, S. Ljunghall et al. Almost all institutionalized women are osteoporotic, when measured by heel and finger ultrasound. – J. Int. Med., 2001, 249, 173-180.
187. Ellis, K. J., R. S. Shypailo, F. M. Steinberg et al. Reproducibility of fan-beam DXA measurements in adults and phantoms. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 413-418.

188. Ensrud, K. E., L. Palermo, D. M. Black et al. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(11), 1778-1787.
189. Faidon, M., Y. Manios, E. Babaroutsi et al. Contralateral differences in quantitative ultrasound of the heel the importance of side in clinical practice. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 879-886.
190. Falasca, G. F., C. Dunston, Y. A. Banglawala. Further validation of a questionnaire to identify women likely to have low bone density. – J. Clin. Densitom., 2003 Fall, 6(3), 231-236.
191. Farahmand, B., P. G. Persson, K. Michaelsson et al. Physical activity and hip fracture a population-based case-control study. – Int. J. Epidemiol., 2000, 29, 308-314.
192. Faulkner, K. G. Bone densitometry choosing the proper skeletal site to measure. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1279-1285.
193. Faulkner, K. G., E. Orwoll. Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(1), 87-93.
194. Faulkner, K. G. Improving femoral bone density measurements. – J. Clin. Densitometry, 2003, 6(4), 353-358.
195. Faulkner, K. G., E. von Stetten, P. Miller. Discordance in patient classification using T-scores. – J. Clin. Densitom., 1999, 23, 43-50.
196. Faulkner, R., R. McCulloch, S. Fyke et al. Comparison of areal and estimated volumetric bone mineral density values between older men and women. – Osteoporos. Int., 1995, 5(4), 271-275.
197. Felson, D., Y. Zhang, M. Hannan et al. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. – Am. J. Epidemiol., 1995, 142(5), 485-492.
198. Felson, D., Y. Zhang, M. Hannan et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women the Framingham Study. – J. Bone Miner. Res., 1993, 8(5), 567-573.
199. Ferrar, L., G. Jiang, J. Adams et R. Eastell. Identification of vertebral fractures an update. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 717-728.
200. Fielding, K. T., D. A. Nix, L. K. Bachrach. Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(1), 7-15.
201. Finkelstein, J. S., R. L. Cleary, J. P. Butler et al. A comparison of lateral versus anterior-posterior spine dual energy X-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 78(3), 724-730.
202. Fordham, J. N. (Ed.). Manual of bone densitometry. An aid to the interpretation of bone densitometry measurements in a clinical setting. Springer Verlag, London, 2000.
203. Formica, C. A. Total body bone mineral and body composition by absorptiometry. – In: The evaluation of osteoporosis Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Blake, G. M., H. W. Wahner, I. Fogelman (Eds.)., Martin Dunitz, London, 1999, 313-342.

204. Forsmo, S., A. Langhammer, L. Forsen et al. Forearm bone mineral density in an unselected population of 2779 men and women – the HUNT study, Norway. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 562-567.
205. Forsmo, S., B. Schei, A. Langhammer et L. Forsen. How do reproductive and lifestyle factors influence bone density in distal and ultradistal radius of early postmenopausal women? The Nord-Trondelag Health Survey, Norway. – Osteoporos. Int., 2001, 12(3), 222-229.
206. Frost, H. M. Does bone mass equate with bone health? An argument for the negative. – J. Clin. Densitom., 2001 Fall, 4(3), 179-184.
207. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound. – Osteoporos. Int., 2000, 11(4), 321-330.
208. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy a two-year longitudinal study. – Calcif. Tissue Int., 2001, 69(3), 138-146.
209. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? – Osteoporos. Int., 2000, 11(5), 425-433.
210. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. Does the combination of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry improve fracture discrimination? – Osteoporos. Int., 2001, 12(6), 471-477.
211. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. – J. Bone Miner. Res., 2001, 16, 406-415.
212. Frost, M. L., G. M. Blake, I. Fogelman. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. – Calcif. Tissue Int., 2002, 71(2), 138-146.
213. Fujita, T. Volumetric and projective bone mineral density. – J. Musculoskel. Neuron Interact., 2002, 2(4), 302-305.
214. Gambacciani, M., D. de Aloysio, D. Elia et al. Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women. – Maturitas, 2004, 47(2), 139-149.
215. Gasser, K. M., C. Mueller, M. Zwahlen et al. Osteoporosis case finding in the general practice: phalangeal radiographic absorptiometry with and without risk factors for osteoporosis to select postmenopausal women eligible for lumbar spine and hip densitometry. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 1353-1362.
216. Gatti, D., N. Zamberlan, V. Braga et al. Effect of aging on trabecular and compact bone components of proximal and ultradistal radius. – Osteoporos. Int., 1996, 6(2), 355-360.
217. Genant, H. K. et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. – J. Bone Miner. Res., 1993, 8(10), 1137-1148.
218. Genant, H. K., C. Cooper, G. Poor et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. – Osteoporos. Int., 1999, 10(4), 259-264.

219. Genant, H. K., J. Li, C. Y. Wu et J. A. Shepherd. Vertebral fractures in osteoporosis a new method for clinical assessment. – J. Clin. Densitom., 2000 Fall, 3(3), 281-290.
220. Genant, H. K., S. Grampp, C. C. Glüer et al. Universal standardization for dual X-ray absoprtiometry: patient and phantom cross-calibration results. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(10), 1503-1514.
221. Gibson, J. H., A. Mitchell, M. G. Harries et J. Reeve. Nutritional and exercise-related determinants of bone density in elite female runners. – Osteoporos. Int., 2004, 15(8), 611-618.
222. Gilfillan C., S. Silberberg, P. Scrivenor et al. Determinants of forearm mineral density and its correlation with fracture history in women. – Maturitas, 20, 1994, 20(2-3), 199-208.
223. Gjesdal, C. G., S. J. Aanderud, H. J. Haga et al. Femoral and whole-body bone mineral density in middle-aged and older Norwegian men and women suitability of the reference values. – Osteoporos. Int., 2004, 15(7), 525-534.
224. Glüer, C. C., D. Hans. How to use ultrasound for risk assessment: a need for defining strategies. – Osteoporos. Int., 1999, 9(3), 193-195.
225. Glüer, C. C., S. R. Cummings, D. C. Bauer et al. Osteoporosis association of recent fractures with quantitative US findings. – Radiology, 1996, 199, 725-732.
226. Glüer, C., H. Genant et al. Accurate assessment of precision errors How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. – Osteoporos. Int., 1995, 5(2), 262-270.
227. Glüer, M. G., H. Minne, C.-C. Glüer et al. Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound, and laboratory findings. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8, 4, 386-395.
228. Gnudi, S., G. Gualtieri, N. Malavolta. Simultaneous densitometry and quantitative bone sonography in the estimation of osteoporotic fracture risk. – Br. J. Radiol., 1998, 71, 625-629.
229. Gnudi, S., N. Malavolta, L. Lisi et C. Ripamonti. Bone mineral density and bone loss measured at the radius to predict the risk of nonspinal osteoporotic fracture. – J. Bone Miner. Res., 2001, 16(6), 1130-1135.
230. Gnudi, S., N. Malavolta. Comparison between T-score-based diagnosis of osteoporosis and specific skeletal site measurements prognostic value for predicting fracture risk. – J. Clin. Densitom., 2003 Fall, 6(3), 267-273.
231. Goemaere, S., H. Zmierczak, I. Van-Pottelbergh et J. M. Kaufman. Ability of peripheral bone assessments to predict areal bone mineral density at hip in community-dwelling elderly men. – J. Clin. Densitom., 2002 Fall, 5(3), 219-228.
232. Goh, J. C., J. S. Tan, S. L. Low et H. K. Wong. Linear correlation between axial and lateral bone mineral density of lumbar vertebrae. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(1), 31-36.
233. Goh, J. C., S. L. Low, S. DasDe. Bone mineral density and hip axis length in Singapore's multiracial population. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 406-412.

234. Gonnelli, S., C. Cepollaro, A. Montagnani et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy a four-year longitudinal study. – Osteoporos. Int., 2002, 13(5), 415-421.
235. Gonnelli, S., C. Cepollaro, L. Gennari et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absoprtiometry in the perdiction of fragility fractures in men. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 963-968.
236. Gowin, W. et al. The differential diagnosis of osteoporotic vertebral fractures/deformities. – J. Bone Miner. Res., 1996, 11, suppl. 1, 355.
237. Grados, F., C. Marcelli, P. Dargent-Molina et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. – Bone, 2004, 34, 362-367.
238. Grampp, S. et al. Diagnostic agreement of quantitative sonography of the calcaneus with dual x-ray absorptiometry of the spine and femur. – Am. J. Roentgenol., 1999, 173, 329-334.
239. Greenspan, S. L., E. von-Stetten, S. K. Emond et al. Instant vertebral assessment a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(4), 373-380.
240. Greenspan, S., L. Maitland-Ramsey, E. Myers. Classification of osteoporosis in the elderly is dependent on site-specific analysis. – Calcif. Tissue Int., 1996, 58(6), 409-414.
241. Greer, W., R. Smith et A. J. Shipman. A multi-exponential model of postmenopausal decline in vertebral bone mineral density a new approach to the BMD reference range. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(2), 113-124.
242. Griffiths, H. J. et P. Virtama. Cortical thickness and trabecular pattern of the femoral necк as a measure of osteopenia. – Invest. Radiol., 1990, 25(10), 1116-1119.
243. Gudmundsdottir, S. L., O. S. Ingridason, L. Franzson et al. Age-related decline in bone mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound in a population-based sample of both sexes identification of useful ultrasound thresholds for osteoporosis screening. – J. Clin. Densitom., 2005, 8(1), 80-86.
244. Guglielmi, G., A. De-Serio, S. Fusilli et al. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. – Eur. Radiol., 2000, 10(4), 609-614.
245. Gunnell, D., L. Berney, P. Holland et al. How accurately are height, weight and leg length reported by the elderly, and how closely are they related to measurements recorded in childhood? – Int. J. Epidemiol., 2000, 29, 456-464.
246. Gunnes, M., E. Lehmann. Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescents: a prospective study. – Acta Paediatr., 1996, 85 (1), 19-25.
247. Gärdsell, P., O. Johnell, B. Nilsson et B. Gullberg. Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry a follow-up study. – Calcif. Tissue Int., 1993, 52(5), 348-353.

248. Gürlek, A., M. Bayraktar, M. Ariyürek. Inappropriate reference range for peak bone mineral density in dual-energy X-ray absorptiometry implications for interpretation of T-scores. – Osteoporos. Int., 2000, 11, 809-813.
249. Haentjens, P., P. Autier, M. Barette et S. Boonen. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. – J. Bone Joint Surg., 2001, 83-A(4), 493-500.
250. Hallberg, I., A. M. Rosenqvist, L. Kartous et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. – Osteoporos. Int., 2004, 15(10), 834-841.
251. Hans, D., A. M. Schott, F. Duboeuf, C. Durosier, P. J. Meunier, EPIDOS Group. Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study. – Bone, 2004, 35(2), 357-363.
252. Hans, D., F. Hartl, M. A. Krieg. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds operational prepositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. – Osteoporos. Int., 2003, 14(10), 251-258.
253. Hans, D., L. Genton, S. Allaoua et al. Hip fracture discrimination study QUS of the radius and the calcaneum. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(2), 163-172.
254. Hans, D., P. Dargent-Molina, A. M. Schott et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women the EPIDOS prospective study. – Lancet, 1996, 348, 511-514.
255. Hans, D., R. Rizzoli, D. Thiebaud et al. Reference data in a Swiss population. Discordance in patient classification using T-scores among calcaneum, spine, and femur. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(4), 291-298.
256. Hans, D., S. Allaoua, L. Genton et al. Is time since hip fracture influencing the discrimination between fractured and nonfractured subjects as assessed at the calcaneum by three technologically different quantitative ultrasound devices? – Calcif. Tissue Int., 2002, 71(6), 485-492.
257. Hans, D., S. K. Srivastav, C. Singal et al. Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? – J. Bone Miner. Res., 1999, 14(4), 644-651.
258. Hans, D., W. Wacker, L. Genton et al. Longitudinal quality control methodology for the quantitative ultrasound Achilles in clinical trial settings. – Osteoporos. Int., 2002, 13(10), 788-795.
259. Harris, M., T. Nguyen, G. Howard et al. Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. – Bone, 1998, 22(2), 141-45.
260. Hassager, C., S. Jensen, C. Christiansen. The impact of measurement errors on the diagnostic value of bone mass measurements: theoretical considerations. – Osteoporos. Int., 1991, 1(2), 250-256.
261. Hasserius, R., O. Johnell, B. E. Nilsson et al. Hip fracture patients have more vertebral deformities than subjects in population-based studies. – Bone, 2003, 32, 180-184.

262. Hawker, G. A., S. A. Jamal, R. Ridout et C. Chase. A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. – Osteoporos. Int., 2002, 13(5), 400-406.
263. Hayman, S. R., W. M. Drake, D. L. Kendler et al. North American male reference population for speed of sound in bone at multiple skeletal sites. – J. Clin. Densitom., 2002, 5(1), 63-71.
264. He, Y. Q., B. Fan, D. Hans et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. – Osteoporos. Int., 2000, 11(4), 354-360.
265. Heneghan, J. P. et al. Evaluation of quantitative CT vertebral bone mineral density measurement and the Singh index in elderly females with hip fractures – a case control study. – Br. J. Radiol., 1997, 70(9), 923-928.
266. Henry, Y. M., D. Fatayerji, R. Eastell. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. – Osteoporos. Int., 2004, 15(4), 263-273.
267. Henzell, S., S. Dhaliwal, R. Pontifex et al. Precision error of fan-beam dual X-ray absorptiometry scans at the spine, hip, and forearm. – J. Clin. Densitom., 2000, 3(4), 359-364.
268. Herd, R. J., G. M. Blake, C. G. Miller et al. The ultrasonic assessment of osteopenia as defined by dual X-ray absorptiometry. – Br. J. Radiol., 1994, 67(799), 631-635.
269. Hernandez, E. R., M. Revilla, C. Seco et al. T-score of trabecular and cortical bone in normal postmenopausal women. – Maturitas, 1998, 29(2), 173-178.
270. Hernandez, E., M. Revilla, C. Seco-Durban et al. Heterogenity of trabecular and cortical postmenopausal bone loss a longitudinal study with pQCT. – Bone, 1997, 20(3), 283-287.
271. Hernandez, J. L., F. Marin, J. Gonzalez-Macias et al. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. – Calcif. Tissue Int., 2004, 74(4), 357-365.
272. Heuck, F., K. Vanselow (Eds.). Radiologische Analyse des Knochens. Quantitative physikalische Untersuchungsmethoden. Springer, Heidelberg, 2005.
273. Hla, M., J. Davis, P. Ross et al. A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. Early Postmenopausal Intervention Cohort EPIC Study Group. – Am. J. Clin. Nutr., 1996, 64(3), 354-360.
274. Hollevoet, N., R. Verdonk, S. Goemaere et al. Tibial ultrasound velocity in women with wrist fracture. – J. Clin. Densitom., 2004, Fall, 7(3), 302-306.
275. Holmberg, A., O. Johnell, K. Akesson et al. Forearm bone mineral density in 1294 middle-aged women a strong predictor of fragility fractures. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 419-423.
276. Hologic QDR. Lateral spine imaging capabilities. – In: Hologic QDR 4500 User's Guide. Hologic, Waltham, USA, 1997.

277. Hologic, QDR 4500 A. 1996 QDR 4500 A User's guide. Hologic Inc., Waltham USA.
278. Hologic. Hologic Reference database. Hologic, Bedford, MA, 1998.
279. Hologic. Sahara Clinical bone sonometer. – User Guide, Document 080-0718 Rev. A, 1999.
280. Holt, G., K. T. Khaw, D. M. Reid et al. Prevalence of osteoporotic bone mineral density at the hip in Britain differs substantially from the US over 50 years of age implications for clinical densitometry. – Br. J. Radiol., 2002, 75, 736-742.
281. Hopper, J. L., E. Seeman. The bone density of female twins discordant for tobacco use. – N. Engl. J. Med., 1994, 330(6), 387-392.
282. Hreschhyshyn, M., A. Hopkins, S. Zylstra et al. Effects of natural menopause, hysterectomy, and oophorectomy on lumbar spine and femoral neck bone densities. – Obst. Gynecol., 1988, 72(4), 631-638.
283. Hubsch, P. et al. Comparison of dual energy X-ray absorptiometry of the proximal femur with morphologic data. – Acta Radiol., 1992, 33(5), 477-481.
284. Hui, S., C. Slemenda, C. Johnston. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. – Ann. Int. Med., 1989, 111(5), 355-361.
285. Huopio, J., H. Kroger, R. Honkanen et al. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(3), 190-195.
286. Høidrup, S., E. Prescott, T. Sørensen et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. – Int. J. Epidemiol., 2000, 29, 253-259.
287. Ikeda, Y., M. Iki, A. Morita et al. Age-specific values and cutoff levels for the diagnosis of osteoporosis in quantitative ultrasound measurements at the calcaneus with SAHARA in healthy Japanese women Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. – Calcif. Tissue Int., 2002, 71(1), 1-9.
288. Ikeda, Y., M. Iki, A. Morita et al. Ultrasound bone densitometry of the calcaneus, determined with Sahara, in healthy Japanese adolescents Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) study. – J. Bone Miner. Metab., 2004, 22, 248-253.
289. Ikeda, Y., M. Iki. Precision control and seasonal variations in quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. – J. Bone Miner. Metab., 2004, 22(6), 588-593.
290. Iki, M., A. Morita, Y. Ikeda et al. Changes in bone density in Japanese women over three years and determinants of bone loss – JPOS study group. – Osteoporos. Int., 2000, 11, Suppl. 2, S148.
291. Iki, M., S. Kagamimori, Y. Kagawa et al. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. – Osteoporos. Int., 2001, 12(7), 529-537.
292. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in the European Community a call to action. An audit of policy developments since 1998. Geneva, 2005.
293. Ito, M., T. Lang, M. Jergas et al. Spinal trabecular bone loss and fracture in American and Japanese women. – Calcif. Tissue Int., 1997, 61(2), 123-128.

294. Jackson, R. D., A. Z. LaCroix, M. Gass et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. – N. Engl. J. Med., 2006, 354(7), 669-683.
295. Jaffe, J. S., A. M. Timell. Prevalence of low bone density in institutionalized men with developmental disabilities. – J. Clin. Densitometry, 2003, 6(2), 143-47.
296. Jaovisidha, S., J. K. Kim, D. J. Sartoris et al. Scoliosis in elderly and age-related bone loss a population-based study. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1(3), 227-233.
297. Jensen, A. L., I. Harder. The osteoporotic pain experience. – Osteoporos, Int., 2004, 15, 204-208.
298. Jergas, M., H. K. Genant. Spinal and femoral DXA for the assessment of spinal osteoporosis. – Calcif. Tissue Int., 1997, 61(5), 351-357.
299. Jergas, M., M. Breitenseher, C. Glüer et al. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(7), 1101-1110.
300. Jiang, G., R. Eastell, N. A. Barrington et L. Ferrar. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2004, 15(11), 887-896.
301. Jinbayashi, H., K. Aoyagi, P. D. Ross et al. Prevalence of vertebral deformity and its associations with physical impairment among Japanese women The Hizen-Oshima Study. – Osteoporos. Int., 2002, 13(9), 723-730.
302. Jirkovskà, A., P. Kasalicky, P. Bouçek et al. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and with markers of bone turnover. – Diabet. Med., 2001, 18, 495-500.
303. Johnell, O., J. A. Kanis, A. Oden et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. – Osteoporos. Int., 2004, 15(3), 175-179.
304. Johnell, O., J. A. Kanis, A. Oden et al. Mortality after osteoporotic fractures. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 38-42.
305. Johnell, O., J. A. Kanis. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. – Osteoporos. Int., 2004, 15(11), 897-902.
306. Johnell, O., J. Kanis. Epidemiology of osteoporotic fractures. – Osteoporos. Int., 2005, 16, suppl. 1, S3-S7.
307. Johnell, O., B. Gullberg, J. Kanis et al. Risk factors for hip fracture in European women The MEDOS Study. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(11), 1802-1815.
308. Jones, T., M. W. J. Davie. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. – Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 539-543.
309. Jou, H. J., P. S. Yeh, S. C. Wu et al. Ultradistal and distal forearm bone mineral density in postmenopausal women. – Int. J. Gynecol. Obstet., 2003, 82(2), 199-205.

310. Kang, Il Kim, Han In-Kwon, H. Kim et al. How reliable is the ultrasound densitometer for community screening to diagnose osteoporosis in spine, femur and forearm. – J. Clin. Densitometry, 2001, 4(2), 159-165.
311. Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden et al. Smoking and fracture risk a meta-analysis. – Osteoporos. Int., 2005, 16(2), 155-162.
312. Kanis, J. A., A. Oden, O. Johnell et al. Excess mortality after hospitalization for vertebral fracture. – Osteoporos. Int., 2004, 15, 108-112.
313. Kanis, J. A., C. C. Gluer. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. – Osteoporos. Int., 2000, 11(3), 192-202.
314. Kanis, J. A., D. Black, C. Cooper et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2002, 13(7), 527-536.
315. Kanis, J. A., E. Seeman, O. Johnell et al. The perspective of the International Osteoporosis Foundation on the official positions of the International society for Clinical Densitometry. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 456-459.
316. Kanis, J. A., F. Borgstrom, C. De Laet et al. Assessment of fracture risk. – Osteoporos. Int., 2005, 16(5), 581-589.
317. Kanis, J. A., H. Johansson, A. Oden et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk low utility for case finding. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 799-804.
318. Kanis, J. A., H. Johansson, O. Johnell et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 737-742.
319. Kanis, J. A., J. P. Devogaeler, C. Gennari. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment and treatment of osteoporosis a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. – Osteoporos. Int., 1996, 6, 256-261.
320. Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden et al. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. – Bone, 2000, 26, 387-391.
321. Kanis, J. Osteoporosis and its consequences. – In: Osteoporosis, J. Kanis (Ed.), 1994, Blackwell Science, London, 1-22.
322. Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. – Osteoporos. Int., 2001, 12(12), 989-995.
323. Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 20-26.
324. Kanis, J., A. Oden, O. Johnell et al. The components of excess mortality after hip fracture. – Bone, 2003, 32, 468-473.
325. Kanis, J., F. Borgstrom, N. Zethraeus et al. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. – Bone, 2005, 36(1), 22-32.
326. Kanis, J., L. Melton III, C. Christiansen et al. The Diagnosis of osteoporosis. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(8), 1137-1141.
327. Kanis, J., O. Johnell, A. Oden et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women a study based on data from Sweden. – Osteoporos. Int., 2005, 16(1), 6-14.

328. Kanis, J., O. Johnell. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. – Osteoporos. Int., 2005, 16(2), 229-238.
329. Kanis, J., P. Delmas, P. Burckhardt et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 1997, 7(2), 390-406.
330. Kanterewicz, E., A. Yanez, L. Del-Rio et al. Vertebral morphometric X-ray absorptiometry in women with Colles' fracture. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(4), 359-366.
331. Kaptoge, S., L. I. Benevolenskaya, A. K. Bhalla et al. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe results from the European Proscpective Osteoporosis Study. – Bone, 2005, 36, 387-398.
332. Karlamangla, A. S., E. Barrett-Connor, J. Young et G. A. Greendale. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength the Rancho Bernardo study. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 62-70.
333. Karlsson, K. M. et al. Femoral neck geometry and radiographic signs of osteoporosis as predictors of hip fracture. – Bone, 1996, 18(4), 327-30.
334. Kato, I., P. Toniolo, A. Zeleniuch-Jacquotte et al. Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures a prospective study. – Int. J. Epidemiol., 2000, 29(1), 85-92.
335. Katranousov, I., O. Dyankov. A densitometric method of determining the mineral content of bone. – Br. J. Radiol., 1972, 45, 210-212.
336. Keen, R. W., D. J. Hart, N. K. Arden et al. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis a population-based study. – Osteoporos. Int., 1999, 10(2), 161-166.
337. Kelly, T., G. Grane, D. Baran. Single X-ray absorptiometry of the forearm precision, corelation, and reference data. – Calcif. Tissue Int., 1994, 54, 212-218.
338. Khairi, M. R. et al. Femoral trabecular pattern-index and bone mineral content measurement by photon absorption in senile osteoporosis. – J. Bone Joint Surg. Am., 1976, 58(2), 221-226.
339. Khan, A. A., J. P. Brown, D. L. Kendler et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations take-home messages. – Canad. Med. Assoc. J., 2002, 167(10), 1141-1144.
340. Khoo, B. C. C., T. J. Beck, Q. H. Qiao et al. In vivo short-term precision of hip structure analysis variables in comparison with bone mineral density using paired dual-energy X-ray absorptiometry scans from multi-center clinical trials. – Bone, 2005, 37(2), 112-121.
341. Kiebzak, G. M., E. M. Lewiecki et S. M. Petak. Impact of using the ultradistal radius region of interest on diagnostic classification. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(2), 143-152.
342. Kiebzak, G., K. Ambrose. Relationship among MRTA, DXA, and QUS revisited. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8, 4, 396-403..
343. Kiel, D., D. Felson, M. Hannan et al. Caffeine and the risk of hip fracture the Framingham study. – Am. J. Epidemiol., 1991, 133(6), 629-631.
344. Kiel, D., J. A. Baron, J. A. Anderson et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hup fracture among women. – Ann.

Int. Med., 1992, 116, 716-721.

345. Kim, Kang Il, In-Kwon Han, H. Kim, et al. How reliable is the ultrasound densitometer for community screening to diagnose osteoporosis in spine, femur and forearm? – J. Clin. Densitometry, 2001, 4(2), 159-165.
346. Knapp, K. M., G. M. Blake, I. Fogelman et al. Multisite quantitative ultrasound Colles' fracture discrimination in postmenopausal women. – Osteoporos. Int., 2002, 13(6), 474-479.
347. Koh, L. K., W. B. Sedrine, T. P. Torralba et al. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2001, 12(8), 699-705.
348. Kolle, E., M. K. Torstweit, J. Sundgot-Borgen. Bone mineral density in Norwegian premenopausal women. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 914-920.
349. Kolta, S. et C. Roux. Controle de qualité en densitométrie osseuse. – J. Radiol., 1999, 80(1), 93-98.
350. Koot, V. C. et al. Evaluation of the Singh index for measuring osteoporosis. – J. Bone Joint Surg. Br., 1996, 78(5), 831-834.
351. Kovarik, J. et al. Clinical relevance of radiologic examination of the skeleton and bone density measurements in osteoporosis of old age. – Skelet. Radiol., 1981, 7(1), 37-41.
352. Krestan, C. R., S. Grampp, A. Resch-Holeczke et al. Diagnostic disagreement of imaging quantitative sonography of the calcaneus with dual X-ray absorptioemetry of the spine and femur. – Am. J. Radiol., 2001, 177(2), 213-216.
353. Krieg, M. A., J. Cornuz, C. Ruffieux et al. Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. – J. Bone Miner. Res., 2003, 18(7), 1261-1266.
354. Kung, A. W. C., A. Y. Y. Ho, P. D. Ross et al. Development of a clinical assessment tool in identifying Asian men with low bone mineral density and comparison of its usefulness to quantitative bone ultrasound. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 849-855.
355. Kung, A. W. C., K. K. Pun. Bone mineral density in premenopausal women, receiving long-term physiological doses of levothyroxine. – JAMA, 1991, 265(20), 2688-2691.
356. Laitinen, J., K. Kiukaanniemi, J. Heikinen et al. Body size from birth to adulthood and bone mineral content and density at 31 years of age: results from the northern Finland 1966 birth cohort study. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 1417-24.
357. Lane, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. – Am. J. Obstet. Gynecol., 2006, 194 (Suppl. 2), S3-11.
358. Langton, C. M., D. K. Langton. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. – Br. J. Radiol., 2000, 73(1), 31-35.
359. Larcos, G., H. W. Wahner. An evaluation of forearm bone mineral measurement with dual-energy X-ray absorptiometry. – J. Nucl. Med., 1991, 32(11), 2101-2106.

360. Larnach, T. A., S. J. Boyd, R. C. Smart et al. Reproducibility of lateral spine scans using dual energy X-ray absorptiometry. – Calcif. Tissue Int., 1992, 51(4), 255-258.
361. Laroche, M., B. Mazières and the Groupe Rhumatologique d'Etudes Cliniques de Midi-Pyrénées. Does the Frebch general practitioner correctly invetsigate and treat osteoporosis. – Clin. Rheumatol., 1998, 17(1), 139-143.
362. Laskey, M. A. et A. Prentice. Do appendicular bone measurements reflect changes in the axial skeleton? The use of dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound measurements during lactation. – J. Clin. Densitom., 2004 Fall, 7(3), 296-301.
363. Leib, E. S., E. M. Lewiecki, N. Binkley et R. C. Hamdy. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. – J. Clin. Densitometry, 2004, 71-75.
364. Leichter, I. S., A. Simkin, V. Neeman et al. Optical processing of radiographic trabecular pattern versus bone mineral density of proximal femur as measures of bone strength. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(2), 121-129.
365. Lekamwasam, S., R. S. Lenora. Effect of leg rotation on hip bone mineral density measurements. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(4), 331-336.
366. Lenchik, L., E. S. Leib, R. C. Hamdy et al. Executive summary – International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference, Denver, Colorado, July 20-22, 2001. – J. Clin. Densitometry, 2002, 5, S1-S3.
367. Lenchik, L., N. B. Watts. Regression to the mean what does it mean? Using bone density results to monitor treatment of osteoporosis. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(1), 1-4.
368. Lequin, M. H., W. C. Hop, R. R. van-Rijn et al. Comparison between quantitative calcaneal and tibial ultrasound in a Dutch Caucasian pediatric and adolescent population. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(2), 137-146.
369. Leslie, W. D., C. Metge. Establishing a regional bone density program lessons from the Manitoba experience. – J. Clin. Densitom., 2003 Fall, 6(3), 275-282.
370. Leslie, W. D., G. DeVos, J. O. Dupont et A. E. Peterdy. Reproducibility of volume-adjusted bone mineral density of spine and hip from dual X-ray absorptiometry. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(4), 307-312.
371. Leslie, W. D., L. M. Ward. Bone density monitoring with the total hip site time for a re-evaluation? – J. Clin. Densitom., 2004 Fall, 7(3), 269-274.
372. Leslie, W. D., L. MacWilliam, L. Lix et al. A population-based study of osteoporosis testing and treatment following introduction of a new bone densitometry service. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 773-782.
373. Leslie, W. D., P. A. Caetano, L. R. MacWilliam et al. Construction and validation of a population-based bone densitometry database. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8(1), 25-30.
374. Levasseur, R., G. Guaydier-Souquieres, C. Marcelli et al. The absorptiometry T-score influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. – Joint Bone Spine, 2003, 70(4), 290-293.

375. Lewiecki, E. M., D. L. Kendler, G. M. Kiebzak et al. Special report on the official positions of the International society for Clinical Densitometry. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 779-784.
376. Lewiecki, E. M., P. D. Miller, E. S. Leib et al. Response to „The perspective of the International Osteoporosis Foundation on the official positions of the International society for Clinical Densitometry" by John A. Kanis et al. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 579-580.
377. Lewis, M. K., G. M. Blake. Patient dose in morphometric x-ray absoprtiometry. – Osteoporos. Int., 1995, 5(3), 281-282.
378. Lindsay, R., R. T. Burge, D. M. Strauss. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. – Osteoporos. Int., 2005, 16(1), 78-85.
379. Lindsay, R., S. Pack, Z. Li. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 306-312.
380. Lippuner, K., M. Golder, R. Greiner. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. – Osteoporos. Int., 2005, 16, S8-S17.
381. Lips, P. et al. Radiologic morphometry in patients with femoral neck fractures and elderly control subjects. Comparison with histomorphometric parameters. – Clin. Orthop., 1984, 183, 64-70.
382. Lips, P., C. Cooper, D. Agnusdei et al. Quality of life in patients with vertebral fractures validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. – Osteoporos. Int., 1999, 10(2), 150-160.
383. Lips, P., N. M. van Schoor. Quality of life in patients with osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 447-456.
384. Liu-Ambrose, T. Y., K. M. Khan, J. J. Eng et al. Both resistance and agility training increase cortical bone density in 75- to 85-year-old women with low bone mass a 6-month randomized controlled trial. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 390-398.
385. Löfman, O., L. Larsson, G. Toss. Bone mineral density instead of T-score? – J. Clin. Densitom., 2001, 4(1), 75-77.
386. Looker, A. C., C. C. Johnston Jr, H. W. Wahner et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(5), 796-802.
387. Looker, A. C., H. W. Wahner, W. L. Dunn et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. – Osteoporos. Int., 1998, 8(5), 468-489.
388. Looker, A., E. S. Orwoll, C. C. Johnston Jr et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. – J. Bone Miner. Res., 1997, 12, 1761-1768.
389. Lopez-Rodriguez, F., P. Mezquita-Raya, J. de Dios Luna et F. Escobar-Jimenez. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. – Bone, 2003, 32(5), 571-578.

390. Lu, Y., T. Fuerst, S. Hui et H. K. Genant. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. – Osteoporos. Int., 2001, 12(6), 438-444.
391. Lunt, M., A. A. Ismail, D. Felsenberg et al. Defining incident vertebral deformities in population studies a comparison of morphometric criteria. – Osteoporos. Int., 2002, 13(10), 809-815.
392. Lunt, M., P. Masaryk, C. Scheidt-Nave et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence the EVOS study. – Osteoporos. Int., 2001, 12(8), 688-698.
393. Lydick, E. et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. – Am. J. Managed Care, 1998, 4(1), 37-48.
394. Lynn, H. S., E. M. C. Lau, S. Y. S. Wong et al. An osteoporosis screening tool for Chinese men. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 829-834.
395. Macdonald, H., S. New, M. Campbell, D. Reid. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 163-171.
396. Maggiolini, M., D. Bonofiglio, A. Giorno et al. The effect of dietary calcium intake on bone mineral density in healthy adolescent girls and young women in Southern Italy. – Int. J. Epidemiol., 1999, 28, 479-484.
397. Magkos, F., Y. Manios, E. Barbaroutsi et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements normative data for the Greek population. – Osteoporos. Int., 2005, 3(5), 280-288.
398. Marshall, D., O. Johnell, H. Wedel. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. – BMJ, 1996, 312, 1254-1259.
399. Martin, A. R., L. E. Holdre, V. Buie et al. Measurement of distal forearm bone mineral density: can different forearm segments be used interchangeably? – J. Clin. Densitometry, 1999, 2(4), 381-387.
400. Masud, T. et al. A population study of the screening potential of assessment of trabecular pattern of the femoral neck (Singh index) the Chingford study. – Br. J. Radiol., 1995, 68(808), 389-393.
401. Masud, T., R. M. Francis. The increasing use of peripheral bone densitometry – Better at assessing fracture risk than diagnosing osteoporosis. – BMJ, 2000, 321, 396-398.
402. Matkovic, V., K. Kostial, I. Simonovic, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. – Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, 540-549.
403. Mazess, R. Fracture risk a role for compact bone. – Calcif. Tissue Int., 1990, 47(4), 191-193.
404. Mazess, R. Standardization of femur BMD. – J. Bone Miner. Res., 1997, 12(8), 1316-1317.
405. Mazess, R. Bone densitometry reference data. – Br. J. Radiol., 1998, 71(6), 693-695.
406. Mazess, R. B. Peak bone mass, reference values, and T-scores. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(1), 73-77.

407. Mazess, R., C. Chesnut III, M. McClung, H. Genant. Enhanced precision with dual-energy X-ray absorptiometry. – Calcif. Tissue Int., 1992, 51(1), 14-17.
408. Mazess, R. B., H. Barden. Bone density of the spine and femur in adult white females. – Calcif. Tissue Int., 1999, 65, 91-99.
409. Mazess, R. B., H. S. Barden, R. W. Eberle et M. D. Denton. Age changes of spine density in posterior-anterior and lateral projections in normal women. – Calcif. Tissue, Int., 1995, 56(3), 201-205.
410. Mazess, R., H. Barden et M. Ettinger. Radial and spinal bone mineral density in a patient population. – Arthritis Rheum., 1988, 31(7), 891-897.
411. Mazess, R., H. Barden, C. Mautalen et al. Normalization of spine densitometry. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(4), 541-548.
412. Mazess, R., H. Barden. Interrelationships among bone densitometry sites in normal young women. – Bone Miner., 1990, 11(3), 347-356.
413. Mazess, R., J. A. Trempe, J. P. Bisek et al. Calibration of dual-energy X-ray absororptiometry for bone density. – J. Bone Miner. Res., 1991, 6(8), 799-806.
414. Mazess R., W. Peppler, R. Chesney et al. Does bone measurement on the radius indicate skeletal status? Concise communication. – J. Nucl. Med., 1984, 25(3), 281-88.
415. Mc Clung, M. R. Osteoporosis assessing and using risk factors for fracture. – New Dimensions in Osteoporosis, 1999, 1(1), 2-8.
416. McCloskey, E. V. et al. The assessment of vertebral deformity: A method for the use in population studies and clinical trials. – Osteoporos. Int., 1993, 3(2), 137-147.
417. McMahon, K., J. Nightingale et N. Pocock. Discordance in DXA male reference ranges. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(2), 121-125.
418. McMahon, K., S. Kalnins, J. Freund et N. Pocock. Discordance in lumbar spine T-scores and nonstandardization of standard deviations. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(1), 1-6.
419. Melton, L. J. III. How many women have osteoporosis now? – J. Bone Miner. Res., 1995, 10, 175-177.
420. Melton, L. J. 3rd. The prevalence of osteoporosis gender and racial comparison. – Calcif. Tissue Int., 2001, 69(4), 179-181.
421. Melton, J. L. 3rd, T. J. Beck, S. Amin et al. Contributions of bone density and structure to fracture risk assessment in men and women. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 460-467.
422. Melton, J., E. Atkinson, W. O'Fallon et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. – J. Bone Miner. Res., 1993, 8(10), 1227-1233.
423. Melton, L. J. 3rd, C. S. Crowson, W. M. O'Fallon et al. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. – J. Bone Miner. Res., 2003, 18(2), 312-318.
424. Melton, L. J. 3rd, S. Khosla, S. J. Achenbach et al. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. – Osteoporos. Int., 2000, 11(11), 977-983.

425. Miazgowski, T., S. Czekalski. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. – Osteoporos. Int., 1998, 8(5), 399-403.
426. Michaelsson, K., R. Bergstrom, H. Mallmin et al. Screening for osteopenia and osteoporosis selection by body composition. – Osteoporos. Int., 1996, 6(2), 120-126.
427. Miller, P. D. Controversies in bone mineral diagnostic classifications. – Calcif. Tissue Int., 2000, 66, 317-319.
428. Miller, P. D. Use and misuse of peripheral bone densitometry. – The Endcrinologist, 2002, 12(4), 315-320.
429. Miller, P. D., C. F. Njeh, L. G. Jankowski et L. Lenchik. What are the standards by which bone mass measurement at peripheral skeletal sites should be used in the diagnosis of osteoporosis? – J. Clin. Densitometry, 2002, 5, S39-S45.
430. Miller, P. D., E. S. Siris, E. Barrett-Connor et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. – J. Bone Miner. Res., 2002, 17(12), 2222-2230.
431. Miller, P. D., K. Zapalowski, C. A. M. Kulak et al. Bone densitometry the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84(6), 1867-1871.
432. Miller, P. D., S. L. Bonnick, C. C. Johnston et al. The challenges of peripheral bone density testing. Which patients need additional central density skeletal measurements? – J. Clin. Densitometry, 1998, 1, 211-217.
433. Miller, R. G. Osteoporosis in postmenopausal women. Therapy options across a wide range of risk for fracture. – Geriatrics, 2006, 61(1), 24-30.
434. Milos, G., A. Spindler, P. Rüegsegger. Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 783-790.
435. Minne, H. W. et al. A newly developed spine deformity index (SDI) to quantify vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. – Bone Miner., 1988, 3(3), 335-349.
436. Mole, P. A., M. E. T. McMurdo, C. R. Paterson. Evaluation of peripheral dual energy X-ray absorptiometry comparison with single photon absorptiometry of the forearm and dual energy X-ray absorptiometry of the spine and femur. – Br. J. Radiol., 1998, 71, 427-432.
437. Montagnani, A., S. Gonnelli, C. Cepollaro et al. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. – J. Clin. Densitom. 2001, Fall, 4(3), 231-237.
438. Morales-Torres, J., S. Gutierrez-Urena. The burden of osteoporosis in Latin America. – Osteoporos. Int., 2004, 15(8), 625-632.
439. Morgan, S. L., W. Abercrombie et J. Y. Lee. Need for precision studies at individual institutions and assessment of size of regions of interest on serial DXA scans. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(2), 97-101.
440. Mulleman, D., I. Legroux-Gerot, B. Duquesnoy et al. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2002, 13(5), 388-393.
441. Muraki, S., S. Yamamoto, H. Ishibashi et al. Impact of degenerative spinal

diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(9), 724-728.

442. Nakamura, K., Y. Tanaka, K. Saitou et al. Age and sex differences in the bone mineral density of the distal forearm based on health check-up data of 6343 Japanese. – Osteoporos. Int., 2000, 11(9), 772-777.
443. National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health The state of osteoporosis and low bone mass. National Osteoporosis Foundation, Washington DC, USA, 2002.
444. National Osteoporosis Foundation. Status report Osteoporosis Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis. – Osteoporos. Int., 1998, 8, Suppl. 4, S1-88.
445. National Osteoporosis Foundation. The use of forearm X-ray absorptiometry a position statement from the National Osteoporosis Society. Information for Health Care Professionals, June 1998.
446. Naves, M., J. B. Diaz-Lopez, C. Gomez et al. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 603-609.
447. Nelson, D. A., L. L. Darga, M. S. Simon, R. K. Severson. Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. – Osteoporos. Int., 2004, 15, 535-540.
448. Nelson, D. A., M. Feingold, E. Mascha, M. Kleerekoper. Comparison of single-photon and dual-energy X-ray absorptiometry of the radius. – Bone Miner., 1992, 18(1), 77-83.
449. Nelson, D. A., R. Molloy, M. Kleerekoper. Prevalence of osteoporosis in women referred for bone density testing. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1(1), 5-11.
450. Nguyen, T. V., J. Chu, C. Sathiakumar et N. A. Pocock. Reproducibility and concordance in quantitative ultrasound measurements between densitometers a comparative study. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(4), 337-344.
451. Nguyen, T. V., J. R. Center et J. A. Eisman. Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(12), 942-947.
452. Nguyen, T. V., J. R. Center, N. A. Pocock et J. A. Eisman. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 49-55.
453. Nguyen, T. V., L. M. Maynard, B. Towne et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth. The Fels Longitudinal Study. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(2), 147-157.
454. Nicholson, P. H., M. L. Bouxsein. Effect of temperature on ultrasonic properties of the calcaneus in situ. – Osteoporos. Int., 2002, 13(11), 888-892.
455. Nickols-Richardson, S. M., L. E. Miller, D. F. Wootten et al. Distal tibia areal bone mineral density. Use in detecting low aBMD of the hip in young women. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8(1), 74-79.
456. Nielsen, S. P., N. Kolthoff, O. Bärenholdt et al. Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry can body size be disregarded? – Br. J. Radiol., 1998, 71(9), 934-943.

457. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. – JAMA, 2001, 285(6), 785-795.
458. Nilas, L., C. Christiansen. Rates of bone loss in normal women evidence of accelerated trabecular bone loss after the menopause. – Eur. J. Clin. Invest., 1988, 18, 529-534.
459. Nilas, L., H. Norgaard, J. Podenphant et al. Bone composition in the distal forearm. – Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1987, 47(1), 41-46.
460. Njeh, C. F., D. Hans, C. Wu et al. An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. – Med. Engineering Physics, 1999, 21, 651-659.
461. Njeh, C. F., D. Hans, J. Li et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices precision and hip fracture discrimination. – Osteoporos. Int., 2000, 11(12), 1051-1062.
462. Njeh, C. F., T. Fuerst, E. Diessel et H. K. Genant. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. – Osteoporos. Int., 2001, 12(1), 1-15.
463. Nordin B., B. Chatterton, C. Schultz et al. Regional bone mineral density interrelationships in normal and osteoporotic postmenopausal women. – J. Bone Miner. Res., 1996, 11(6), 849-55.
464. Nottestad, S. Y., J. J. Baumel, D. B. Kimmel et al. The proportion of trabecular bone in human vertebrae. – J. Bone Miner. Res., 1987, 2(3), 221-229.
465. Oleksik, A., P. Lips, A. Dawson et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. – J. Bone Miner. Res., 2000, 15(7), 1384-1392.
466. Ortolani, S., C. Trevisan, M. Bianchi et al. Spinal and forearm bone mass in relation to ageing and menopause in healthy Italian women. – Eur. J. Clin. Invest., 1991, 21(1), 33-39.
467. Orwoll, E., S. Oviatt. Longitudinal precision of dual-energy X-ray absorptiometry in a multicenter study. – J. Bone Miner. Res., 1991, 6(2), 191-197.
468. Osteometer DT-100 and DTX-100 Reference material Distal BMC and BMD. By Osteometer A/S, Rodovre, Denmark, 1994.
469. Osteometer DTX-100 Product Documentation., By Osteometer A/S, Rodovre, Denmark, 1994.
470. Paggiosi, M. A., A. Blumsohn, R. Barkmann, R. Eastell. Effect of temperature on longitudinal variability of quantitative ultrasound variables. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8(4), 436-444.
471. Papaioannou, A., L. Joseph, G. I. Berger et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). – Osteoporos. Int., 2005, 16, 568-578.
472. Park, H. M., W. B. Sedrine, J. Y. Reginster et P. D. Ross. Korean experience with the OSTA risk index for osteoporosis a validation study. – J. Clin. Densitom., 2003 Fall, 6(3), 247-250.
473. Pasco, J. A., M. A. Kotowicz, M. J. Henry et al. Hormone therapy and risk of

non-vertebral fracture Geelong osteoporosis study. – Osteoporos. Int., 2004, 15(6), 434-438.

474. Patel, A., P. S. Coates, J. B. Nelson et al. Does bone mineral density and knowledge influence health-related behaviors of elderly men at risk for osteoporosis? – J. Clin. Densitom., 2003, 6(4), 323-330.
475. Patel, R., G. M. Blake, I. Fogelman. An evaluation of the United Kingdom National Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. – Osteoporos. Int., 2004, 15(6), 497-504.
476. Pearson, D., T. Masud, O. Sahota et al. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(4), 345-352.
477. Pearson, J., J. Dequeker, J. Reeve et al. Dual X-ray absorptiometry of the proximal femur normal European values standardized with the European Spine Phantom. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(2), 315-324.
478. Peel, N. et R. Eastell. Diagnostic value of estimated volumetric bone mineral density of the lumbar spine in osteoporosis. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(3), 317-320.
479. Petley, G. W., A. M. Cotton, A. J. Murrils et al. Reference ranges of bone mineral density for women in southern England the impact of local data on the diagnosis of osteoporosis. – Br. J. Radiol., 1996, 69(823), 665-660.
480. Phillipov, G., C. J. Seaborn, P. J. Phillips. Reproducibility of DXA potential impact on serial measurements and misclassification of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2001, 12(1), 49-54.
481. Phillipov, G., P. J. Phillips. Skeletal site bone mineral density heterogeneity in women and men. – Osteoporos. Int., 2001, 12(5), 362-365.
482. Picard, D., J. P. Brown, L. Rosenthall et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. – J. Clin. Densitometry, 2004, 7, 111-118.
483. Picard, D., M. Couturier, L. Rosenthall. Peripheral bone mass measurement, a helpful tool for the diagnosis of osteoporosis in areas where central DXA is not available. – J. Bone Miner. Res., 2001, 16, S341.
484. Pocock, N., J. Eisman, M. Yeates et al. Limitations of forearm bone densitometry as an index of vertebral or femoral neck osteopenia. – J. Bone Miner. Res., 1986, 1(4), 369-375.
485. Pogrund, H. et al. Determination of osteoporosis in patients with fractured femoral neck using the Singh index: a Jerusalem study. – Clin. Orthop., 1981, 156, 189-195.
486. Pongchaiyakul, C., N. D. Nguyen, J. A. Eisman, T. V. Nguyen. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: diagnostic consequences and costs. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 1440-1450.
487. Pongchaiyakul, C., T. V. Nguyen, V. Kosulwat et al. Effects of physical activity and dietary calcium intake on bone mineral density and osteoporosis risk in a rural Thai population. – Osteoporos. Int., 2004, 15(10), 807-813.

488. Pouilles, J. M., F. A. Tremollieres, S. Martinez et al. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. – Osteoporos. Int., 2001, 12(1), 71-76.
489. Prentice A., T. Parsons et T. Cole. Uncritical use of bone mineral density may lead to size-related artefacts in the identification of bone mineral determinants. – Am. J. Clin. Nutr., 1994, 60, 837-42.
490. Prevrhal, S., M. Meta, H. K. Genant. Two new regions of interest to evaluate separately cortical and trabecular BMD in the proximal femur using DXA. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 12-19.
491. Prevrhal, S., T. Fuerst, B. Fan et al. Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. – Osteoporos. Int., 2001, 12(1), 28-34.
492. Price, R. I., M. J. Walters, R. W. Retallack et al. Impact of the analysis of a bone density reference range on determination of the T-score. – J. Clin. Densitom., 2003, 6(1), 51-62.
493. Price, R., M. Barnes, D. Gutteridge et al. Ultradistal and cortical forearm bone density in the assessment of postmenopausal bone loss and nonaxial fracture risk. – J. Bone Miner. Res., 1989, 4(2), 149-155.
494. Pulkkinen, P., J. Partanen, P. Jalovaara et T. Jamsa. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. – Osteoporos. Int., 2004, 15(4), 274-280.
495. Qin, M., S. Lin, Z. Song et al. Comparison of bone mass in forearm, lumbar vertebra and hip by single and/or dual energy X-ray absoprtiometry. – Chin. Med. Sci. J., 1999, 14(2), 117-120.
496. Raptou, P., P. Dimitriou, Gr. Skarantavos et al. The distribution of trabecular and cortical bone mass along the length of the radius in female reference population, as measured by DEXA and pQCT – differential effects of aging and disease. 1996 World Congress on Osteoporosis. – Osteoporos. Int., 1996, 6, Suppl. 1, 183.
497. Rauch, F., B. Tutlewski, O. Fricke et al. Analysis of cancellous bone turnover by multiple slice analysis at distal radius a study using peripheral quantitative computed tomography. – J. Clin. Densitom., 2001 Fall, 4(3), 257-262.
498. Ravn, P., P. Alexandersen, A. Mollgaard. Bone densitometry: a new, highly responsive region of interest in the distal forearm to monitor the effect of osteoporosis treatment. – Osteoporos. Int., 1999, 9(4), 277-283.
499. Rea, J. A., J. Li, G. M. Blake et al. Visual assessment of vertebral deformity by X-tay absorptiometry a highly predictive method to exclude vertebral deformity. – Osteoporos. Int., 2000, 11, 660-668.
500. Rea, J. A., M. B. Chen, J. Li et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine a comparison of analysis precision in normal and osteoporotic subjects. – Osteoporos. Int., 1999, 9(6), 536-544.
501. Rea, J. A., M. B. Chen, J. Li et al. Vertebral morphometry a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography in normal and osteoporotic subjects. – Osteoporos. Int., 2001, 12(2), 158-166.

502. Rea, J. A., P. Steiger, G. M. Blake, I. Fogelman. Optimizing data acquisition and analysis of morphometric X-ray absorptiometry. – Osteoporos. Int., 1998, 8(2), 177-183.
503. Recker, R. R., K. M. Davies, S. M. Hinders et al. Bone gain in young adult women. – JAMA, 1992, 268(17), 2403-2408.
504. Reginster, J.-Y. et al. Prospective validation in 798 postmenopausal women of a new screening tool for osteoporosis risk assessment: Osiris (Osteoporosis Index of Risk). – Osteoporos. Int., 2002, suppl. 3, S37-38.
505. Reid, I. R. Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1(1), 65-73.
506. Reid, I. R., M. C. Evans, J. Stapleton. Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. – J. Bone Miner. Res., 1992, 7(10), 1221-1225.
507. Rey, P., E. Sornay-Rendu, P. Garnero et al. Mésure de la densité osseuse du poignet par absorptiométrie à rayons X: comparaison avec les autres sites de mésure. – Rev. Rhum., 1994, 61(9), 619-626.
508. Ribo, C., J. M. Pouilles, M. Bonneau et F. Tremollieres. Assessment of the risk of post-menopausal osteoporosis using clinical factors. – Clin. Endocrinol., 1992, 36(2), 225-226.
509. Ribot, C., F. Tremollieres, J. Pouilles et al. Obesity and postmenopausal bone loss the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. – Bone, 1987, 8(6), 327-331.
510. Richelson L., H. Wahner, L. Melton III et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. – N. Engl. J. Med., 1984, 311(20), 1273-75.
511. Richy, F., M. L. Gourlay, J. Garrett et al. Osteoporosis prevalence in men varies by the normative reference. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(2), 127-133.
512. Rico, H., E. Hernandez-Diaz, C. Seco-Duran et al. Quantitative peripheral computed tomodensitometric study of cortical and trabecular bone mass in relation with menopause. – Maturitas, 1994, 18(3), 183-189.
513. Rico, H., I. Arribas, F. J. Casanova et al. Bone mass, bone metabolism, gonadal status and body mass index. – Osteoporos. Int., 2002, 13(5), 379-387.
514. Rico, H., J. Gonzalez-Riola, M. Revilla et al. Cortical versus trabecular bone mass influence of activity on both bone components. – Osteoporos. Int., 1994, 4(4), 179-184.
515. Riggs, B., H. Wahner, L. Melton III et al. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. – J. Clin. Invest., 1986, 77(5), 1487-1491.
516. Riggs, B., H. Wahner, W. Dunn et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. – J. Clin. Invest., 1981, 67(2), 328-335.
517. Riggs, B., L. Melton III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. – Am. J. Med., 1983, 75(6), 899-901.
518. Ring, E., J. Adams, R. Eastell. The use of forearm X-ray absorptiometry a position statement from the National Osteoporosis Society. – In: Information

for health care professionals, National Osteoporosis Foundation (Eds.), Bath, USA, 1998.

519. Roux, C. Densitometrie du tissue osseux. – In: Encyclopedie Medico-Chirurgicale, 1997, Elsevier Paris, Paris, 1-10.
520. Rud, B., J. E. B. Jensen, L. Mosekilde et al. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 764-772.
521. Ruiz, J-C., C. Cormier: Les pièges de l'évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose postménopausique. – Ménopause, 1994, 1, 3-9.
522. Ryan, P. J. The effects of thyroxine therapy on bone mineral density. – J. Clin. Densitometry, 1998, 1(2), 173-177.
523. Ryan, P. J., G. M. Blake, R. Herd et al. Post-menopausal vertebral osteoporosis can dual energy X-ray absorptiometry forearm bone density substitute for axial measurements? – Br. J. Rheumatol., 1994, 33, 546-549.
524. Ryan, P., T. Spector, G. Blake et al. A comparison of reference bone mineral density measurements derived from two sources referred and population based. – Br. J. Radiol., 1993, 66(792), 1138-1141.
525. Rüegsegger, P., E. Rüegsegger, M. Dambacher et al. Naturlicher Knochenverlust und die Wirkung von transdermalem Oestrogen in der fruhen Menopause gesunder Frauen. – Osteologie, 1995, 4(1), 13-19.
526. Saadi, H. F., R. L. Reed, A. O. Carter et al. Correlation of quantitative ultrasound parameters of the calcaneus with bone density of the spine and hip in women with prevalent hypovitaminosis D. – J. Clin. Densitom., 2004, Fall, 7(3), 313-318.
527. Sabin, M., G. Blake, S. MacLaughin-Black et I. Fogelman. The accuracy of volumetric bone density measurements in dual x-ray absorptiometry. – Calcif. Tissue Int., 1995, 56(3), 210-214.
528. Sahota, O., D. Pearson, S. W. Cawte et al. Site-specific variation in the classification of osteoporosis, and the diagnostic reclassification using the lowest individual lumbar vertebra T-score compared with the L1-L4 mean, in early postmenopausal women. – Osteoporos. Int., 2000, 11(10), 852.
529. Sahota, O., P. San, S. A. Cawte et al. A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual-energy X-ray absorptiometry the four-year effects of hormone replacement therapy. – Osteoporos. Int., 2000, 11(1), 52-58.
530. Saitoh, S. et al. An absence of structural changes in the proximal femur with osteoporosis. – Skelet. Radiol., 1993, 22(6), 425-431.
531. Salamone, L. M., E. A. Krall, S. Harris et al. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. – Calcif. Tissue Int., 1994, 54(1), 87-90.
532. Saleh, M. M., H. L. Jorgensen, J. B. Lauritzen. Odds ratios for hip- and lower forearm fractures using peripheral bone densitometry a case-control study of postmenopausal women. – Clin. Physiol., Funct. Imaging, 2002, 22(1), 58-63.

533. Sawyer, A., S. Moore, K. T. Fielding et al. Calcaneus ultrasound measurements in a convenience sample of healthy youth. – J. Clin. Densitom., 2001, 4(2), 111-120.
534. Scarlat, M. Correlation between osteoporosis and types of fractures of the proximal femur: clinical and X-ray study of 284 cases. – Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot., 2002, 88(3), 257-263.
535. Schlenker, R., W. Von Seggen. The distribution of cortical and trabecular bone mass along the lengths of the radius and ulna and the implications for in vivo bone mass measurements. – Calcif. Tissue Res., 1976, 20(1), 41-52, 59-61.
536. Schneider, P., W. Börner. The impact of degenerative spinal changes on the correlation of peripheral and axial bone density. – Nucl. Med., 1994, 33(2), 138-143.
537. Schoor, N. M., J. H. Smit, J. W. R. Twisk. Impact of vertebral deformities, osteoarthritis, and other chronic diseases on quality of life a population-based study. – Osteoporos. Int., 2005, 16, 749-756.
538. Schott, A. M. et al. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10, 243-249.
539. Schott, A. M., B. Kassai Koupai, D. Hans et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. – Osteoporos. Int., 2004, 15(3), 196-203.
540. Schuit, S. C., M. van der Klift, A. E. Weel et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women the Rotterdam Study. – Bone, 2004, 34, 195-202.
541. Schwenkglenks, M., K. Lippuner, H. J. Häuselmann et al. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2020-2050. – Osteoporos. Int., 2005, 16, S8-S17, 659-671.
542. Seeman, E. et J. A. Eisman. Treatment of osteoporosis why, whom, when and how to treat. – MJA, 2004, 180(3), 298-304.
543. Seeman, E., C. Tsalamandris, C. Formica. Peak bone mass a growing problem? – Int. J. Fertil. Menopausal. Stud., 1993, 38, Suppl. 2, 77-82.
544. Seeman, E., H. Wahner, K. Offord et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. – J. Clin. Invest., 1982, 69(6), 1302-1309.
545. Selby, P. L., E. V. McCloskey, J. Robinson et al. Is a calculated total hip BMD of clinical use? – Osteoporos. Int., 2000, 11(4), 368-371.
546. Seror, P. et al. Singh femoral index in vertebral osteoporosis. – Sem. Hop., 1982, 58(40), 2315-2317.
547. Shepherd, J. A., X. G. Cheng, Y. Lu et al. Universal standardization of forearm bone densitometry. – J. Bone Miner. Res., 2002, 17(4), 734-745.
548. Shin, A., J. Y. Choi, H. W. Chung et al. Prevalence and risk factors of distal radius and calcaneus bone mineral density in Korean population. – Osteoporos. Int., 2004, 15(8), 639-644.
549. Shrimpton, P. C., B. F. Wall et D. Hart. Diagnostic medical exposures in the U.K. – Appl. Radiat. Isot., 1999, 50(1), 261-269.

550. Sievanen, H., S. Cheng, S. Ollikainen et K. Uusi-Rasi. Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. – Osteoporos. Int., 2001, 12(5), 399-405.
551. Singh, M., A. R. Nagrath et P. S. Maini. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. – J. Bone Joint Surg. Am., 1970, 52(3), 457-467.
552. Singh, M. et al. Femoral trabecular pattern-index for evaluation of spinal osteoporosis. – Ann. Intern. Med., 1972, 77(1), 63-67.
553. Sipila, S., E. Heikkinen, S. Cheng et al. Endogenous hormones, muscle strength, and risk of fall-related fractures in older women. – J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2006, 61(1), 92-96.
554. Siris, E. S., P. D. Miller, E. Barrett-Connor et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. – JAMA, 2001, 286(22), 2815-2822.
555. Slemenda, C., C. C. Johnston. Bone mass measurement: Which site to measure? – Am. J. Med., 1988, 84(4), 643-645.
556. Slemenda, C., S. Hui, C. Longcope et al. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using Photon Absorptiometry. – Ann. Int. Med., 1990, 112(2), 96-101.
557. Smith, D., M. Khairi, J. Johnston et al. Proceedings the slowing of the rate of mineral loss with aging. – Am. J. Roentgenol., 1976, 126(6), 1298-1299.
558. Smyth, P. P. et al. Application of computer texture analysis to the Singh index. – Br. J. Radiol., 1997, 70(3), 242-247.
559. Sone, T. et al. Age-related changes in vertebral height ratios and vertebral fracture. – Osteoporos. Int., 1997, 7(2), 113-118.
560. Soroko, S. B., E. Barrett-Connor, S. L. Edelstein et al. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton the Rancho Bernardo Study. – J. Bone Miner. Res., 1994, 9(5), 761-769.
561. Sosa, M., P. Saavedra, M. Munoz-Torres et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements normative data and precision in the Spanish population. – Osteoporos. Int., 2002, 13(6), 487-492.
562. Specker, B., T. Binkley, N. Fahrenwald. Rural versus nonrural differences in BMC, volumetric BMD, and bone size a population-based cross-sectional study. – Bone, 2004, 35, 1389-1398.
563. Staal, K. P., J. C. Roos, R. A. Manoliu et al. Variations in diagnostic performances of dual-energy X-ray absorptiometry in the northwest of The Netherlands. – Osteoporos. Int., 2004, 15(4), 335-344.
564. Stegman, M. R., R. P. Heaney, D. Travers-Gustafson et al. Cortical ultrasound velocity as an indicator of bone status. – Osteoporos. Int., 1995, 5(5), 349-353.
565. Steiger, P., S. R. Cummings, H. K. Genant et H. Weiss. Morhometric X-ray absorptiometry of the spine correlation in vivo with morphometric radiography. – Osteoporos. Int., 1994, 4(2), 238-244.
566. Stevenson, J., B. Lees, M. Cust et al. Determinants of bone density in normal women risk factors for future osteoporosis. – BMJ, 1989, 298, 924-928.

567. Stewart, A. et D. M. Reid. Quantitative ultrasound or clinical risk factors – which best identifies women at risk of osteoporosis? – Br. J. Radiol., 2000, 73, 165-171.
568. Stoch, S. A., E. Wysong, C. Connolly et al. Classification of osteoporosis and osteopenia in men is dependent on site-specific analysis. – J. Clin. Densitom., 2000, 3(4), 311-317.
569. Strelitzki, R. et J. C. Truscott. An evaluation of the reproducibility and responsiveness of four 'state-of-the-art' ultrasonic heel bone measurement systems using phantoms. – Osteoporos. Int., 1998, 8(2), 104-109.
570. Strotmeyer, E. S., J. A. Cauley, T. J. Orchard et al. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. – Diabetes Care, 2006, 29(2), 306-311.
571. Suman, V. J., E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon, D. M. Black. A nomogram for predicting lifetime hip fracture risk from radius bone mineral density and age. – Bone, 1993, 14(6), 843-846.
572. Sunlight Medical Ltd. Sunlight Omnisense 7000S/8000S bone sonometer. – User's guide. Software version 2.4. 2004, Sunlight Medical Ltd., Tel Aviv, Israel.
573. Svendsen, O. L., C. Hassager, V. Skodt et C. Christiansen. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip, and forearm a human cadaver study. – J. Bone Miner. Res., 1995, 10(6), 868-873.
574. Szulc, P., F. Munoz, R. Marchand et al. Similar prevalence of vertebral fractures despite different approaches to define reference data. – Bone, 2003, 32, 441-448.
575. Sørenson, J., J. Cameron. A reliable in vivo measurement of bone mineral content. – J. Bone Joint Surg. Am., 1967, 49, 481-497.
576. Tabensky, A., J. Williams, V. DeLuca et al. Bone mass, areal and volumetric bone density are equally accurate, sensitive and specific surrogates of the breaking strength of the vertebral body an in vitro study. – J. Bone Miner. Res., 1996, 11(12), 1981-1988.
577. Tang, G. W., P. S. Yip et B. Y. Li. The profile of bone mineral density in Chinese women its changes and significance in a longitudinal study. – Osteoporos. Int., 2001, 12(8), 647-653.
578. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. – J. Clin. Densitometry, 2004, 717-726.
579. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Technical standardization for dual-energy X-ray absorptiometry. – J. Clin. Densitometry, 2004, 727-736.
580. Trivitayaratana, W., P. Trivitayaratana, S. Kongkiatikul. Prediction of bone mineral density of lumbar spine, hip, femoral neck and Ward's triangle by forearm bone mineral density. – J. Med. Assoc. Thai., 2001, 84(3), 390-396.
581. Trivitayaratana, W., P. Trivitayaratana. Evaluation of forearm bone mineral density comparison of dominant and non-dominant forearms. – J. Med. Assoc. Thai., 2001, 84(2), 223-228.

582. Trombetti, A., F. Herrmann, P. Hoffmeyer et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. – Osteoporos. Int., 2002, 13(9), 731-737.
583. Tromp, A. M., J. H. Smith, D. J. H. Deeg et al. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA-measurements at various skeletal sites. – Osteoporos. Int., 1999, 9(3), 230-235.
584. Truscott, J. G. Reference data for ultrasonic bone measurement: variation with age in 2087 Caucasian women aged 16-93 years. – Br. J. Radiol., 1997, 70(838), 1010-1016.
585. Truscott, J. G., D. S. Simpson, J. N. Fordham. A suggested methodology for the construction of national bone densitometry reference ranges 1372 Caucasian women from four UK sites. – Br. J. Radiol., 1997, 70, 1245-1251.
586. Tsauo, J. Y., M. Y. Chien, R. S. Yang. Spinal performance and functional impairment in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia without vertebral fracture. – Osteoporos. Int., 2002, 13(6), 456-460.
587. Tsurusaki, K., M. Ito, K. Hayashi. Differential effects of menopause and metabolic bone disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). – Br. J. Radiol., 2000, 73(1), 14-22.
588. Tüzün, S., S. Tangurek, C. B. Erdogumus et al. Quantitative ultrasound evaluation of the hand side dominance or overuse? – J. Clin. Densitom., 2003, 6(1), 63-66.
589. Vainionpää, A., R. Korpelainen, J. Leppäluoto et al. Effects of high-impact exercise on bone mineral density a randomized controlled trial in premenopausal women. – Osteoporos. Int., 2005, 16(2), 191-197.
590. Vainionpää, A., R. Korpelainen, E. Vihriala et al. Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women. – Osteoporos. Int., 2006, 16(1), 1-9.
591. Van Beresteijn, E. C. H., M. van't Hof, G. Schaafsma et al. Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women a longitudinal study. – Calcif. Tissue Int., 1990, 47(6), 338-344.
592. Vazquez, E., L. Y. Song, B. Dawson-Hughes. Precision of bone mineral density scans at the proximal tibia in osteoarthritic subjects. – J. Clin. Densitom., 2004, 7(4), 364-367.
593. Von Mühlen, D., A. Visby Lunde, E. Barrett-Connor et al. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women the Rancho Bernardo Study. – Osteoporos. Int., 1999, 10(1), 79-84.
594. Wachter, N. J. et al. Predicitive value of Singh index and bone mineral density measured by quantitative computed tomography in determining the local cancellous bone quality of the proximal femur. – Clin. Biomech., 2001, 16(3), 257-262.
595. Wahner, H., R. Eastell, B. Riggs. Bone mineral density of the radius where do we stand? – J. Nucl. Med., 1985, 26(11), 1339-1341.
596. Walker-Bone, K., G. Walter, C. Cooper. Recent developments in the epidemiology of osteoporosis. – Curr. Opin. Rheumatol., 2002, 14, 411-415.

597. Wang, X.-F., Y. Duan, T. Beck, E. Seeman. Varying contributions of growth and ageing to racial sex differences in femoral neck structure and strength in old age. – Bone, 2005, 36, 978-986.
598. Wapniarz, M., R. Lehmann, M. Reincke et al. Determinants of radial bone density as measured by pQCT in pre- and postmenopausal women the role of bone size. – J. Bone Miner. Res., 1997, 12(2), 248-254.
599. Watts, N. B., C. Cooper, R. Lindsay et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. – J. Clin. Densitom., 2004 Fall, 7(3), 255-261.
600. Wehren, L. E., E. S. Siris. Beyond bone mineral density: can existing clinical risk assessment instruments identify women at increased risk of osteoporosis? – J. Intern. Med., 2004, 256(5), 375-380.
601. Weinstein, L., B. Ullery et C. Bourguignon. A simple system to determine who needs osteoporosis screening. – Obstet. Gynecol., 1999, 93(5), 757-760.
602. Weinstein, R. S., K. D. New, L. J. Sappington. Dual-energy X-ray absorptiometry versus single photon absoprtiometry of the radius. – Calcif. Tissue Int., 1991, 49(5), 313-316.
603. Weiss, M. et al. Effect of estrogen replacement therapy on speed of sound at multiple skeletal sites. – Maturitas, 2000, 35, 237-243.
604. Weiss, M., A. B. Ben-Shlomo, P. Hagag et al. Reference database for bone speed of sound measurement by a novel quantitative multi-site ultrasound device. – Osteoporos. Int., 2000, 11(8), 688-696.
605. Weiss, M. et al. Early effect of alendronate or raloxifene treatment in osteoporotic women monitored by multi-site QUS. ASBMR 22nd Annual Meeting, Toronto, Canada 2000.
606. Weiss, M., A. Ben-Shlomo, P. Hagag et S. Ish-Shalom. Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius. – Osteoporos. Int., 2000, 11(5), 411-416.
607. Wells, J., P. J. Ryan. The long-term performance of DXA bone densitometers. – Br. J. Radiol., 2000, 73(7), 737-739.
608. Wilson, C. Bone mineral content of the femoral neck and spine versus the radius and ulna. – J. Bone Joint Surg., 1977, 59-A(5), 665-669.
609. Winzenberg, T. M., B. Oldenburg, S. Frendin et al. Effects of bone density feedback and group education on osteoporosis knowledge and osteoporosis self-efficacy in premenopausal women. – J. Clin. Densitometry, 2005, 8(1), 95-103.
610. Woodson, G. Dual X-ray absorptiometry T-score concordance and discordance between the hip and spine measurement sites. – J. Clin. Densitom., 2000, 3(4), 319-324.
611. World Health Organization assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. – In: Report of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994.
612. Wu, X. P., E. Y. Liao, H. Zhang et al. Establishment of BMD reference plots and determination of peak BMD at multiple skeletal regions in mainland Chi-

nese women and the diagnosis of osteoporosis. – Osteoporos. Int., 2004, 15(1), 71-79.

613. Wu, X. P., E. Y. Liao, S. P. Liu et al. Relationship of body surface area with bone density and its risk of osteoporosis at various skeletal regions in women of mainland China. – Osteoporos. Int., 2004, 15(9), 751-759.
614. Yahlensieck von, M., C. Gluer, K. Engelke et al. Osteoporosediagnostik mittels Breitband-Ultraschall-abschwächung (BUA): Korrelation zu etablierten Messverfahren der Knochendichtedensitometrie. – Fortschr. Roentgenstr., 1993, 158(5), 479-482.
615. Yang, T. S., Y. R. Chen, Y. J. Chen et al. Osteoporosis prevalence in Taiwanese women. – Osteoporos. Int., 2004, 15(4), 345-347.
616. Yeap, S. S., D. Pearson, S. A. Cawte et D. J. Hosking. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women. – Osteoporos. Int., 1998, 8(2), 141-146.
617. Yoshimura, N., T. Takijiri, H. Kinoshita et al. Characteristics and course of bone mineral densities among fast bone losers in a rural Japanese community the Miyama Study. – Osteoporos. Int., 2004, 15(2), 139-144.
618. Yu, W., C. C. Gluer, S. Grampp et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. – Osteoporos. Int., 1995, 5(6), 433-439.
619. Zingmond, D. S., L. J. Melton 3rd, S. L. Silverman. Increasing hip fracture incidence in California Hispanics, 1983 to 2000. – Osteoporos. Int., 2004, 15(8), 603-610.
620. Zochling, J., T. V. Nguyen, L. M. March et P. N. Sambrook. Quantitative ultrasound measurements of bone measurement error, discordance, and their effects on longitudinal studies. – Osteoporos. Int., 2004, 15(8), 619-624.

РЕЧНИК НА СПЕЦИАЛИЗИРАНИТЕ ТЕРМИНИ
GLOSSARIUM (LAT.)

Бедрена шийка (femoral neck) – в тесен смисъл на думата се има предвид правоъгълен сегмент в дисталната част на бедрената шийка, перпендикулярен на осевата линия.

Валидизация – приложение на дадена методика при група лица, различна от тази, върху която е изработена. За валидизацията се изисква при контролния тест да се достигнат определени критични нива на параметрите, например на чувствителността и специфичността.

Възпроизводимост на резултатите (precision) – показва разсейването на резултатите от поредните измервания на един и същи обект; измерва се с грешката на възпроизводимостта (precision error), която се представя като коефициент на вариация, CV в %, или като абсолютна стойност.

Дистално място (зона) на предмишницата, distal site – при апарати DTX-100 и Osteomed се има предвид разположената по протежение на 20 mm проксимално от 8-милиметровата точка част на улната и радиуса. Тя съдържа предимно кортикална кост.

Доминантен/недоминантен крайник – предпочитан при движение, физическа активност или определени ежедневни дейности. При десняците доминантен е десният крайник, а недоминантен е левият, при леваците – обратно.

Зона на интерес, region of interest (ROI) – отделен участък от скенираната област на интерес, която се подлага на анализ (напр. в проксималния фемур се обособяват 4 зони на интерес – бедрена шийка, трохантерна зона, интертрохантерна зона, зона на Ward).

КМП – костна минерална плътност, изразена в g КМС, разделено на cm^2 скенирана площ.

КМС – костно минерално съдържимо в g в цялата скенирана площ.

Коефициент на вариация, coefficient of variation (CV) – описва разсейването на поредните измерени стойности на един и същи обект и се изчислява по специална формула, която включ-

ва стандартните отклонения на разликите и аритметичната средна стойност от поредните измервания. Изразява се в %.

Количествен ултразвук, quantitative ultrasound (QUS) – специфично количествено измерване на костта посредством облъчване с ултразвук и измерване на определени показатели на звука при преминаването му през костта.

Контрол на качеството – обхваща вътрешната калибровка на уредите (задача на производителя), както и ежедневното измерване на определени тестови обекти (фантоми). В по-широк смисъл включва и евентуален контрол на йонизиращото лъчение.

Корелационен анализ – показва степента на взаимна връзка между две групи величини; тази степен се описва от корелационния коефициент r.

Метаанализ – статистическо изследване, което обобщава резултатите от няколко отделни проучвания с доказана доказателствена стойност.

Най-малка значима промяна, least significant change (LSC) – описва най-малката промяна на даден показател, която надхвърля 2.88 пъти грешката на възпроизводимостта. Доказва наличието на истинска промяна в показателя.

Обемна костна плътност, ОКП – костна минерална плътност, изразена в g КМС, разделено на cm^3 скениран обем; доближава се до истинската триизмерна плътност.

Област на интерес – цялостно скениран участък на дадена кост (напр. проксимален фемур, total hip); състои се от отделни зони на интерес.

Относителен риск – представлява съотношение между два абсолютни риска и така показва степента на промяна на абсолютния риск при промяна на групата изследвани лица или някакъв влияещ фактор (рисков – ако увеличава риска, протективен – ако го намалява). Представя се като положително число ≥ 0.0.

Отрицателна предсказваща стойност, negative predictive value (NPV) – измерва се с вероятността за отсъствие на заболяване при лицата с отрицателен тест.

Пикова костна маса – средна стойност на КМП или КМС във възрастовата група с най-високи показатели при млади здрави лица (обикновено се има предвид възрастта 20-29 или 20-35 год.).

Положителна предсказваща стойност, positive predictive value (PPV) – измерва се с вероятността за наличие на заболяване при лицата с положителен тест.

Проксимална зона (място) на предмишницата = ⅓ (33%-но) място – област от 20 mm по дължината на предмишницата, с център между долната и средна трета на предмишница (съдържа основно кортикална кост).

Регресионен анализ – статистическо изследване, при което се търси моделът на взаимната връзка между две групи величини. Моделът се описва с формулата (регресионното уравнение), която най-добре описва получената в координатната система диаграма от стойности.

Рентгенова абсорбциометрия = остеоденситометрия – метод за измерване на поглъщането на рентгеновия лъч при преминаването му през съдържащите калций кости; позволява изчисляване на костно минерално съдържимо в g, както и на костна минерална плътност, изразена в g/cm^2. Бива едноенергийна (SXA) – на петна кост и предмишница, и двуенергийна (DXA) – на прешлени, фемур, предмишница и други.

Риск – вероятност да се случи дадено събитие; представя се като число между 0 и 1.0 или в %. Бива абсолютен и относителен.

Скорост на звука, speed of sound (SOS) – има се предвид скоростта на преминаване на ултразвука през подлежащата кост; измерва се в m/sec. Сходна е с показателя sound velocity.

Специфичност (specifity) – характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за отрицателен тест при скринираните здрави лица и се изразява в %.

Точност (accuracy) – описва отклонението на измерената величина от истинската, реалната биологична или физико-химична величина. Изразява се в %.

Ултрадистално място (зона) на предмишницата, ultradistal site – при апарати DTX-100 и Osteomed се има предвид разположената дистално от 8-милиметровата точка част на радиуса до ставната пластинка (но без да я включва). 8-милиметровата точка е точката, в която медиалните ръбове на радиуса и улната отстоят на 8 mm един от друг. На апарати Hologic, Lunar, Norland се има предвид област с дължина 15 mm, разположена проксимално на дисталната кортикална пластинка на радиуса.

Тя включва улната и радиуса и съдържа предимно трабекуларна кост.

Усреднен проксимален фемур (total hip) – когато се ползва в съчетание с КМС, КМП или скенирана площ, се има предвид усреднение от трите зони на интерес – бедрена шийка, трохантерна и интертрохантерна зони.

Усреднена предмишница (total forearm) – когато се ползва в съчетание с КМС, КМП или скенирана площ, се има предвид усреднение от трите зони на интерес – ултрадистална (UD), междинна (MID) и проксимална (наречена още зона на 33% или ⅓).

Фрактура на Colles – има се предвид fractura radii in loco typico.

Чувствителност (sensitivity) – представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за позитивен тест при скринираните болни лица и се изразява в %.

Широколентово затихване на звука, broadband ultrasound attenuation (BUA) – показва затихването на преминалия през костта ултразвук в различните честоти; измерва се в децибели на мегахерци, dB/MHz.

Odds ratio – съотношение на пропорции; доближава се по смисъл до относителния риск, но има друго статистическо значение. Представя се като положително число ≥ 0.0.

ROC, ROC анализ – анализ на така наречените receiver operating curves, които представят съотношението чувствителност/специфичност на дадена методика спрямо златния стандарт във всяка една отделна точка за двете величини.

Stiffness – не представлява пряко измервана биологична величина, а индекс, съчетаващ в различно съотношение SOS и BUA от проведения QUS.

Т-скор (T-score) – показва броя стандартни отклонения, с които КМС или КМП на дадено лице се отличава от пиковата стойност за съответната млада здрава популация.

Z-скор (Z-score) – показва броя стандартни отклонения, с които КМС или КМП на дадено лице се отличава от средната стойност при своите връстници от същия пол. По абсолютна стойност винаги е ≤ от Т-скора.

CLINICAL X-RAY DENSITOMETRY AND QUANTITATIVE ULTRASOUND OF BONE

(SUMMARY)

Dr. Mihail Boyanov, PhD, Endocrinology Clinic, University-Hospital "Alexandrovska", Medical University – Sofia

This book is focused on the most important problems of clinical bone densitometry and quantitative ultrasound. It shows the point of view of the clinician who is active in the field of metabolic bone diseases and osteoporosis. The contemporary definitions of osteoporosis are explained to the reader. Epidemiological data, both from literature and from original studies, are displayed. The value of bone mineral density in the assessment of fracture risk is well underlined. Two chapters discuss the clinical risk factors for osteoporosis as well as the important role of body weight. The OSTA-index, allowing fracture risk assessment from age and body weight, is displayed. Different clinical tools for fracture risk assessment such as questionnaires as SCORE, SOFSURF, ORAI etc. are critically presented. An originally developed questionnaire as well as its application in clinical practice are shown. The conventional X-ray in the diagnosis of osteoporosis is discussed in a whole chapter. This chapter is focused on X-ray morphometry of the vertebral bodies as well as on the Singh index. The forearm bone densitometry is critically discussed in the next chapter. The correlations with Dual-energy X-ray absoprtiometry of the central sites are presented. Original patented methods for calculation of pure cortical and trabecular forearm bone density, as well as of volumetric forearm bone density are introduced. These methods are validated against the reference methods. Special attention is payed to the quantitative ultrasound. The strong and weak points of the different methodologies are discussed. The most commonly used in Bulgaria devices (Hologic Sahara, Lunar Achilles, Sunlight Omnisense) are introduced based on a variety of studies. The Dual-energy X-ray absoprtiometry is the central point of a whole chapter. The principles of good clinical practice are displayed, as well as the strong and weak points of the methodology. These include quality control, reference databases and calculated T- and Z-scores. Die international consensus meetings in bone densitometry are listed, as well as the critical stages in the development of bone densitometry in Bulgaria. This book might be

very helpful for medical staff and operators in the field of X-ray bone densitometry and quantitative ultrasound.

Key words: osteoporosis, diagnosis, clinical risk factors, X-ray bone densitometry, quantitative ultrasound

Correspondence to: Dr. Mihail Boyanov, PhD, Endocrinology Clinic, University-Hospital "Alexandrovska", 1 G. Sofiiski str. , Sofia 1431, Bulgaria, Fax: +3592 9230 779, E-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

KLINISCHE RÖNTGEN-DENSITOMETRIE UND QUANTITATIVER ULTRASCHALL DER KNOCHENS

(ZUSAMMENFASSUNG)

Dr. med. Mihail Boyanov, Klinik für Endokrinologie, Universitätskrankenhaus "Alexandrovska", Medizinische Universität zu Sofia

Dieses Buch ist den wichtigsten Problempunkten der klinischen Knochendensitometrie und des quantitativen Ultraschalls gewidmet. Dabei geht es um den klinischen Standpunkt des Mediziners, der im Bereich der Osteologie und Osteoporose tätig ist. Die gültigen Definitionen der Osteoporose werden dem Leser vorgestellt. Genaue epidemiologische Daten über die Ausbreitung der Osteoporose und der Osteopenie werden sowohl von literarischen Quellen, als auch von eigenen Studien abgeleitet. Der Wert der Knochendichte in der gesamten Frakturrisikoabschätzung wird hervorgehoben. Den klinischen Risikofaktoren für Osteoporose insgesamt und der bedeutenden Rolle des Körpregewichtes sind zwei Kapitel gewidmet. Das sogenannte OSTA-Diagramm, das das Osteoporoserisiko von Alter und Gewicht abzulesen erlaubt, wird dargestellt. Unterschiedliche klinische Mittel zur Frakturrisikoabschätzung in Form von Fragebögen wie SCORE, SOFSURF, ORAI, und anderen, werden genau erörtert. Ein eigener Fragebogen und entsprechende Ergebnisse aus der klinischen Praxis werden vorgeführt. Den konventionellen Röntgenverfahren in der Osteoporosediagnostik ist ein Kapitel gewidmet. Dabei werden die Anwendungen der Wirbelkörper-Morphometrie, sowie des Singh-Indexes kritisch überprüft. Die Knochendichtemessung am

Unterarm wird im nächsten Kapitel in die Lupe genommen. Die Korrelationen mit der Zwei-Energien Röntgen-Densitometrie an zentralen Stellen werden genau diskutiert. Eigene patentierte Verfahren zur Errechnung von rein kortikaler und trabekulärer Knochendichte, sowie von der volumetrischen Knochendichte des Unterarmes werden dargestellt. Diese Methoden werden den herkömmlichen Verfahren gegenüber validiert. Dem quantitativen Ultraschall des Knochens ist besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Stärken und Schwächen der verschidenen Methoden werden grundlegend erörtert. Den bei uns üblichsten Geräten (Hologic Sahara, Lunar Achilles, Sunlight Omnisense) sind Darstellung und Diskussion von mehreren Studien gewidmet. Die Zwei-Energien Röntgen-Densitometrie des Knochens steht im Mittelpunkt eines ganzen Kapitels. Es werden sowohl Prinzipien der richtigen Anwendung und Auswertung vorgelegt, als auch Stärken und Schwächen der jeweiligen Methode. Dies gilt für die Qualitätskontrolle, aber auch für die verschiedenen Referenzdateien und die abgeleiteten T- und Z-scores. Letztendlich werden die Diskussion der internationalen Konsensusfragen, sowie die Entwicklung der Osteodensitometrie in Bulgarien zusammengefasst. Das Buch soll den Medizinern und Operateuren im Bereich der Röntgen-Densitometrie und des quantitativen Ultraschalls behilflich sein.

Schlüsselworte: Osteoporose, Diagnostik, Klinische Risikofaktoren, Röntgen-Densitometrie, Quanitativer Ultraschall

Korrespondenzaddresse: Dr. med. Mihail Boyanov, Klinik für Endokrinologie, Universitätskrankenhaus “Alexandrovska”, 1 G. Sofiiski str., Sofia 1431, Bulgarien, Fax: +3592 9230 779, E-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

DENSITOMETRIE OSSEUSE A RAYONS X ET ULTRASON QUANTITATIF DE L'OS DANS LA PRATIQUE DU CLINICIEN

(RESUMÉ)

Dr. Mihail Boyanov, PhD, Service d'Endocrinologie, Hôpital Universitaire "Alexandrovska", Université de Médecine, Sofia

Cette monographie est destinée aux problèmes les plus importants de la densitométrie clinique osseuse et de l'ultrason quantitatif. Elle décrit le point de vue du clinicien actif dans le champ des maladies du métabolisme osseux et de l'ostéoporose. Les definitions contemporaines de l'ostéoporose et des données épidemiologiques provenant de la littérature et d'études personnelles sont présentées au lecteur. La valeur de la densité osseuse et des facteurs de risque est soulignée. Deux chapitres envisagent les facteurs cliniques du risque de l'ostéoporose et le rôle important du poids. L'indèxe OSTA, qui permet l'appréciation du risque d'après l'age et le poids, est aussi discuté. Des différents outils pour l'appréciation du risque ostéoporotique comme les questionnaires SCORE, SOFSURF, ORAI etc. sont présentés critiquement. Un questionnaire originel et son application clinique sont proposés. Un chapitre entier est dédié à la radiographie conventionelle dans le diagnostic de l'ostéoporose. Il est concentré sur la morphométrie à rayons X et sur l'indèxe de Singh. La densitométrie osseuse de l'avant-bras est discutée dans un chapitre suivant. Les correlations avec l'absorptiometrie biphotonique des sites centraux sont présentées. Deux méthodes originelles patentées sont introduites – pour le calcul de la densité pure de l'os cortical et trabeculaire et de la vraie densité volumétrique de l'avant-bras. Ces méthodes sont validées contre celles de référence. L'ultrason quantitatif est un sujet spécial. Les avantages et les défauts des différentes techniques sont discutés. Les appareils les plus souvent utilisés en Bulgarie sont introduits (Hologic Sahara, Lunar Achilles, Sunlight Omnisense) à partir d'études variées. L' absorptiometrie biphotonique à rayons X est le thème d'un chapitre entier. Les principes de la bonne pratique clinique sont présentés aussi comme les avantages et désavantages de la méthode. Ceux-ci comprennent le contrôle de la qualité, les bases de référence et les T- et Z-scores calculés. Les consensus internationaux sur la densitométrie osseuse sont introduits aussi que les étapes critiques du développement de la densitométrie en Bulgarie. Cet ouvrage pourrait être très utile aux médecins et aux techniciens de la densitométrie osseuse à rayons X et de l'ultrason quantitatif.

Mots clés: ostéoporose, diagnostic, facteurs de risque cliniques, densitométrie osseuse à rayons X, ultrason quantitatif

Correspondence: D[r] Mihail Boyanov, PhD, Service d'Endocrinologie, Hôpital Universitaire "Alexandrovska", 1, rue G. Sofiiski , Sofia 1431, Bulgaria, Fax: +3592 9230 779 E-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

Михаил Боянов
КЛИНИЧНА РЕНТГЕНОВА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ
И КОЛИЧЕСТВЕН УЛТРАЗВУК НА КОСТИТЕ

Българска
Първо издание

Езикова редакция *И. Митева*
Библиографска редакция *Й. Петрова*

ISBN 10: 954-8627-96-5
ISBN 13: 978-954-8627-96-2

Формат 60 x 90/8
Печ. коли 15
Печат “Артик – 2001”